

UNTERSUCHUNGEN ZUM KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL DER
ARBEITENDEN UNTERARM MUSKULATUR BEI STOFFWECHSEL -
GESUNDEN UND DIABETIKERN

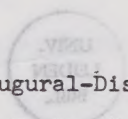
Georg Bachl

1976

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

UNTERSUCHUNGEN ZUM KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL DER ARBEITENDEN
UNTERARM MUSKULATUR BEI STOFFWECHSELGESUNDEN UND DIABETIKERN



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Georg Bachl

aus

Anleng

1976



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz. Dr.med. P. Dieterle

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. April 1976

Herrn Priv. Doz. Dr. P. Dieterle danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas; besonders herzlich möchte ich mich bedanken für die großzügig angebotenen Arbeitsmöglichkeiten und die unermüdliche Bereitschaft zur anregenden Diskussion.

Für die Durchführung der Experimente bin ich außerdem Frau Dr. V. Londong, Herrn Oberarzt Dr. K.-P. Minkus und Herrn J. Henner zu Dank verpflichtet.

Herrn J. Henner danke ich auch für die Überlassung seiner technischen Mittel zur Anfertigung der Diagramme, Fräulein F. Haag für die photographische Arbeit.

Meiner Schwester Josefine, verh. Neumann, danke ich für die Durchführung der Schreibmaschinenarbeit.

Für gegenseitige Hilfe bei den Laborarbeiten danke ich meinen Kommilitonen, Herrn D. Frommelt vor allem für die Insulinbestimmung, Herrn K.-P. Hesse, und an dieser Stelle besonders auch meiner Frau Ilona.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555611_0035

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Liste der Abkürzungen	2
1. Einleitung	3
2. Material und Methoden	6
2.1. Versuchsanordnung	6
2.2. Untersuchtes Patientengut	7
2.3. Messung der Arbeit	16
2.4. Durchblutungsmessung	19
2.5. Substratbestimmungen	23
Enteiweißung von Vollblut	23
Bestimmung der Substrate des	
Kohlenhydratstoffwechsels	24
Glucose	25
Lactat	26
Pyruvat	27
2.6. Insulinbestimmung	28
2.7. Statistische Berechnungen	29
3. Ergebnisse	30
3.1. Arbeit	30
3.2. Muskeldurchblutung	32
3.3. Glucose	36
3.4. Lactat	47
3.5. Pyruvat	54
3.6. Lactat-Pyruvat-Quotient	63
3.7. Kohlenhydratbilanz	63
3.8. Insulin	70
4. Diskussion	85
5. Zusammenfassung	98
6. Literaturverzeichnis	100

Liste der Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
cpm	counts per minute
D.M.	Diabetes mellitus
D.M.1	subklinischer D.M.
D.M.2	manifeste D.M., mit Diät allein behandelt
D.M.3	manifeste D.M., medikamentös behandelt
E, mE, μ E	Insulineinheit; 1 internationale Einheit (I.E.) entspricht 0,0455 mg kristallisiertes Insulin
g	Gramm bzw. Erdbeschleunigung
% I.G.	Körpergewicht in Prozent des Idealgewichts
LDH	Lactat-Dehydrogenase
MBF	Muskeldurchblutung (muscle blood flow)
mM	millimolar = mMol/l = μ Mol/ml
μ C	Mikro-Curie
n	Anzahl
NAD(P)	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (-Phosphat)
NAD(P)H·H ⁺	reduziertes NAD(P)
N.D.	Nicht-Diabetiker
n.s.	nicht signifikant
P	Irrtumswahrscheinlichkeit
S.D.; s	standard deviation
S.E.	standard error of the mean
WHO	World Health Organization
$\bar{x}$	Mittelwert

1. Einleitung

Muskulararbeit ist neben Diät und Insulin bzw. oralen Antidiabetika eine der drei tragenden Säulen in der Therapie des Diabetes mellitus. Schon Kliniker des 19. Jahrhunderts wie Wunderlich, Trousseau, Bouchardat und Zimmer (in Grafe 1931) erkannten den günstigen Einfluß einer körperlichen Betätigung auf die Stoffwechselführung des Zuckerkranken. Benedict und Joslin (1910) beobachteten bei Diabetikern während Arbeit einen leichten Anstieg des respiratorischen Quotienten und schlossen daraus auf eine arbeitsbedingte Steigerung der Kohlenhydratverbrennung. Früh wurde auch auf individuelle Unterschiede hingewiesen; so stellte v. Noorden (1905, zitiert in Joslin 1924) fest, daß bei einem Teil der Patienten Muskulararbeit zu einer Verbesserung, bei anderen zu einer Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz führte. Bürger (1920) fand vor allem beim schweren juvenilen Diabetes nach Arbeit einen Anstieg der Blutzuckerspiegel, obwohl die Harnzuckerausscheidung abfiel.

Die Möglichkeit der Insulinsubstitution beseitigte viele Schwierigkeiten, ganz vereinheitlichte sie die Effekte der Muskulararbeit nicht. So kann es durch Summierung zur Hypoglykämie kommen, auch bei den Fällen, bei denen Arbeit allein eine Erhöhung der Blutglucose verursacht (Grafe 1931). Andererseits ist bei labilen Diabetikern mit Neigung zur Ketose trotz Insulingabe eine Blutzuckersteigerung durch Arbeit möglich (Katsch 1939). Aber der günstige Einfluß einer Muskelbetätigung hängt nicht nur vom Schweregrad des Diabetes ab, sondern auch davon, daß die Arbeit nicht zur Ermüdung führt (Grafe 1931). Joslin (1924) verordnete deshalb regelrecht seinen insuliniierten Diabetikern sechsmal täglich eine kurze Ganzkörperbelastung, etwa in Form eines Spazier-

gangs nach dem Essen, und wies sie an, die Kohlenhydratzufuhr zu reduzieren, bevor sie eine gewohnte Arbeit unterließen.

Das umgekehrte Problem ergibt sich bei jeder stationären Diabeteseinstellung vor allem mit Insulin. Wenn der Patient entlassen und dadurch wieder mehr mobilisiert wird, muß oft eine Korrektur dieser Einstellung in Form einer Reduzierung der Insulindosis erfolgen. Katsch (1939) stellte die Forderung, man müsse eine befriedigende Einstellung mit Insulin erreichen und zugleich die Ernährung an eine gleichmäßige körperliche Betätigung anpassen; diese Aufgabe suchte er in seinem 1930 gegründeten Diabetikerheim zu lösen. Bei jugendlichen labilen Diabetikern berichtete Åkerblom (1969) unter längerfristig erhöhter Muskulararbeit über eine Verbesserung der Stoffwechsellaage - ersichtlich aus einer Senkung der Ketokörper in Blut und Urin - bei gleichbleibender Insulindosierung.

Arbeitstherapie kann also nach der Literatur bei insuliniierten Diabetikern sowohl zu einer Verbesserung der Stoffwechsellaage (auch bei labilen Diabetikern) als auch zu einer Verschlechterung vor allem bei ketoazidotischen Fällen führen. Ähnlich weit gespannt ist der Rahmen der Ergebnisse experimenteller Untersuchungen des Muskelstoffwechsels und ihrer Interpretation. So fanden Ingle et al. (1951) bei diabetischen Ratten ohne Insulin eine Steigerung der Glucoseaufnahme durch Arbeit, weshalb sie vermuteten, daß Insulin zu einer anderen Art von Glucoseutilisation führe als Muskularbeit. Goldstein (1953, et al. 1965) machte aufgrund von Befunden am Hund einen labilen hypoglykämischen Faktor aus der arbeitenden Muskulatur dafür verantwortlich. Entsprechend beschrieben Sanders et al. (1964) bei zwei nicht insuliniierten jugendlichen Diabetikern eine vermehrte Glucoseaufnahme durch Arbeit, wohingegen

Whichelow und Butterfield et al. (1968) dies nicht feststellen konnten, wenn die juvenilen Diabetiker kein Insulin erhalten hatten. Erst nach Insulinierung war bei ihren Patienten durch Arbeit eine vermehrte Glucoseaufnahme in die Muskulatur nachweisbar. Parallele Befunde erhoben Moxness et al. (1964) am pankreatektomierten Hund. Da Whichelow und Butterfield bei Diabetikern vom Erwachsenentyp jedoch ähnlich wie bei Stoffwechselgesunden bei Arbeit einen vermehrten Glucose-Uptake in die Muskulatur beobachteten, postulierten sie, daß eine vermehrte Glucoseaufnahme in die arbeitende Muskulatur an die Anwesenheit von zirkulierendem Insulin gebunden sei.

Wir suchten einen Einblick zu gewinnen in das Stoffwechselverhalten der Skelettmuskulatur bei Stoffwechselgesunden und in Fällen von Diabetes mellitus verschiedener Schweregrade. Wir benutzten dazu das Unterarmmodell (Hardwick et al. 1959, Rabinowitz und Zierler 1962, Zampa et al. 1967, Whichelow et al. 1968, Wahren et al. 1968, Wahren 1970, Jorfeldt et al. 1970, Rasio et al. 1972, Dieterle et al. 1973). Aus Blutproben, die wir simultan vor und hinter dem kapillären Stromgebiet der Beugemuskulatur am Unterarm entnahmen, bestimmten wir Substatkonzentrationen im Blut und konnten mit den dabei erhaltenen arteriovenösen Differenzen und der gleichzeitig gemessenen Muskeldurchblutung in Ruhe, Arbeit und Erholung die momentanen Substratumsätze berechnen (Zierler 1961). Im folgenden wird nur auf den Kohlenhydratstoffwechsel eingegangen. Der Fettstoffwechsel, der nach verschiedenen Autoren unter diversen Bedingungen mit 10 - 90 % an der oxydativen Energiegewinnung der arbeitenden Muskulatur beteiligt ist (Havel et al. 1964, Paul et al. 1967, Keul et al. 1968, Wahren et al. 1968, Hultman et al. 1973a, Dietze et al. 1974), wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchsanordnung

Wir untersuchten den Einfluß einer 20-minütigen Arbeit auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Unterarmmuskulatur des Menschen. 9 stoffwechselgesunde Personen wurden mit 14 Patienten mit Diabetes mellitus in verschiedenen Stadien verglichen. Die Untersuchungen wurden unter Grundumsatzbedingungen durchgeführt, also morgens zwischen 8 und 12 Uhr in nüchternem Zustand nach 14-stündiger Nahrungskarenz; die Patienten ruhten bei behaglicher Zimmer-temperatur entspannt in ihren Betten. Jegliche Therapie, besonders aber eine antidiabetische Behandlung, wurde 36 bis 48 Stunden vorher abgesetzt.

Nach Lokalanästhesie mit Lidocain wurde ein Venenkatheter retrograd in eine tiefe Vene der Ellenbeuge gelegt und im Mittel 6 cm vorgeschoben, bis die Spitze nicht mehr zu tasten war und Venenklappen ein weiteres Vordringen behinderten. Wir sind uns bewußt, daß ein kleiner Teil von rezirkulierendem Blut aus nicht muskulären Geweben wie Knochen, Haut und Fettgewebe in unsere Berechnungen als unbekannter Faktor mit eingeht. Da jedoch während Arbeit der Anteil der Muskeldurchblutung bei gleichbleibender Hautdurchblutung (Jorfeldt et al. 1970) zunimmt, werden diese Störfaktoren gerade bei Arbeit kleiner.

Ebenfalls nach Lokalanästhesie wurde eine Flügelkanüle mit doppeltem Mandrin etwa 5 cm proximal der Ellenbeuge in die Arteria brachialis gesetzt. Eine Berührung des Nervus medianus wurde dabei sorgfältig vermieden. Die arterielle Kanüle hielten wir mit einem stumpfen Mandrin durchgängig, den Venenkatheter mit einer langsam tropfenden physiologischen Kochsalzlösung - etwa 10 bis 20 Tropfen

pro Minute. Nach dem Legen der Kanülen folgte eine 30-minütige Äquilibrierungsphase, um mögliche psychische Irritationen der Probanden abklingen zu lassen; denn diese können über neurovegetative und hormonale Umstellung Stoffwechsel und Durchblutung beeinflussen (Frowein et al. 1957).

5 Minuten vor Abnahme der ersten Blutproben injizierten wir für die Durchblutungsmessung nach Lindbjerg et al. (1964) ca. 100 Mikro-Curie Xenon-133 in die mediale Muskelgruppe des auf einer Schiene fixierten Unterarms und brachten den Gammazähler über dem Depot in Stellung. Die arteriellen und venösen Blutproben - jeweils ca. 15 ml - wurden streng simultan in weniger als einer Minute entnommen. Nach Abnahme zweier Ruhewerte im Abstand von 10 Minuten folgte eine 20-minütige Arbeitsphase, in der wir alle 5 Minuten Blutproben abnahmen. Die Arbeit wurde an einem Handergometer durchgeführt und am Schluß jeder Blutabnahme registriert. In der anschließenden Erholungsphase wurde nochmals im Abstand von jeweils 6 Minuten Blut entnommen.

2. Untersuchtes Patientengut

Die untersuchten Probanden befanden sich zur Diagnostik und Therapie verschiedener Erkrankungen stationär im Krankenhaus München-Neuperlach. Kein Proband wies anamnestisch oder klinisch Anzeichen einer Muskelerkrankung auf und außer an Diabetes mellitus litt kein Proband an einer anderen endokrinen oder Stoffwechselerkrankung. Lediglich 6 Fälle leichter Hepatopathien und 5 Fälle einer Hyperlipoproteinämie Typ IV nach Fredrickson verteilten sich unsystematisch auf die verschiedenen Gruppen.

In der Einteilung der Probanden in Nichtdiabetes (N.D.; n=9), subklinischen (D.M.1; n=4) und manifesten Diabetes mellitus (D.M.2+3; n=10) richteten wir uns nach den Grundsätzen der WHO (1965). Der subklinische Diabetes zeigt sich in einer Störung der Glucosetoleranz, während beim manifesten Diabetes pathologisch erhöhte Blutzuckerwerte und Glucosurie auch ohne Glucosebelastung nachweisbar sind. Die orale Glucosebelastung wurde mit 100g Glucose durchgeführt.

Darüberhinaus unterteilten wir die Probanden mit manifestem Diabetes mellitus (D.M.2+3) in solche, die mit Diät allein (D.M.2; n=4) und solche, die mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin behandelt wurden (D.M.3; n=6). Für unsere Berechnungen faßten wir zum Teil auch aus statistischen Gründen die Gruppen D.M.1 und D.M.2 zur Gruppe des geringgradigen Diabetes (D.M.1+2; n=8) zusammen. Die gegenüber den Gruppen N.D. und D.M.1+2 signifikant erhöhten arteriellen Glucosespiegel der Gruppe D.M.3 berechtigen diese Einteilung.

Folgende Abkürzungen werden in der Vorstellung der Probanden verwendet:

Geschlecht: m.: männlich (n = 22)

w.: weiblich (n = 1)

% I.G.: Gewicht in Prozent des Idealgewichts (Geigy 1968) (% I.G. - 100 = prozentuales Übergewicht)

D.: Diagnose

M.: Medikamente (keine Medikamente am Tag der Untersuchung)

V.a.: Verdacht auf

Z.n.: Zustand nach

Chol.: Cholesterin (in mg/100ml)

Stoffwechselgesunde Probanden (Nichtdiabetiker, N.D.; n=9)

1. Sch.H., m., 37 Jahre, Krankenpfleger; 173 cm, 76,5 kg = 115,91 % I.G.

D.: Z.n. Billroth II; Z.n. Strumaresektion (T_4 und T_3 -Test im Normbereich); Hyperlipoproteinämie (Typ IV nach Fredrickson; Chol. 268, Trigl. 525); Leberparenchymverfettung (1973 Hepatitis)

M.: keine; während des Versuchs: 1 min vor Beginn der Arbeitsphase 2000 I.E. Heparin "Haemoderivate" i.v. mit anschließender Dauerinfusion von 45 I.E./min

2. J.P., m., 35 Jahre, Mechaniker; 197 cm, 92,5 kg = 107,93 % I.G.

D.: Abgeklungene Cholezystitis (mit V.a. Cholangitis); leichter toxisch-nutritiver Leberschaden; leichte Ösophagitis und Oberflächengastritis

M.: Librax 3 x 1 Drg., Gelusil Lac 7 x 1 Btl., Agiolax-Granulat nach Bedarf

3. S.D., m., 28 Jahre, Buchhalter; 181 cm, 75 kg = 104,17 % I.G.

D.: (Primäre) essentielle benigne Hypertonie (RR: 160/90), V.a. cerebrales Anfallsleiden

M.: Zentropil 3 x 1 Tbl., Briserin 3 x 1 Drg.

4. L.T., m., 50 Jahre, Isolierer; 162 cm, 62 kg = 105,62 % I.G.

D.: Psychovegetatives Syndrom mit Manifestation im Bereich (nervöse Diarrhoe); mäßige Dyspepsie im Bereich

M.: Librax 2

5. W.J., m., 60 Jahre, Bauschlosser; 172 cm, 81 kg = 124,23 % I.G.
D.: Fettleber mit leichter chronischer Begleithepatitis; wahrscheinlich gefäßbedingter Schwindel (Fundus scleroticus); Dupuytren'sche Kontraktur beiderseits
M.: keine
6. So.H., m., 20 Jahre, Schüler; 181 cm, 80,5 kg = 108,20 % I.G.
D.: Hyperkinetisches Herzsyndrom (RR: 160/90; Herzminutenvolumen: 8 l/min)
M.: keine
7. E.F., m., 32 Jahre, landwirtschaftlicher Arbeiter; 173 cm, 75,1 kg = 115,79 % I.G.
D.: Z.n. Viruspneumonie (V.a. Ornithose)
M.: Klinomycin 2 x 1 Tbl., Bisolvon Tinkt. 3 x 1 Eßl., Paracodin Tropf. bei Bedarf, Treupel Supp. bei Bedarf
8. K.A., m., 38 Jahre, Installateur; 178 cm, 87 kg = 125,00 % I.G.
D.: Z.n. Valium- und Äthanolintoxikation; chronischer Alkoholismus
M.: Demetrin 3 x 1 Tbl.
9. Hb.H., m., 36 Jahre, Mechaniker; 178 cm, 83 kg = 119,25 % I.G.
D.: Chronisch rezidivierende Pankreatitis bei Alkoholismus; toxisch-nutritiver Leberschaden, Fettleber; Z.n. alter Lungentuberkulose mit positiver Magensaftkultur (zur Zeit keine Krankheitssymptome, BKS: 7/17); Z.n. Billroth II, Z.n. Cholezystektomie
M.: Ceolat 3 x 1 Tbl., Novalgin 4 x 1 Supp.

Diabetes mellitus (D.M.1+2+3; n=14)

Subklinischer Diabetes mellitus (D.M.1; n=4)

10. R.N., m., 48 Jahre, Schlosser; 182 cm, 89 kg = 122,25 % I.G.

D.: Z.n. akuter Bronchitis, Leberparenchymverfettung mit auffallend dichten Lochkernen; V.a. Diabetes mellitus

M.: Terravenös 1 Amp., Vibramycin 1 Kaps., Bisolvon Tinkt., Paracodin Tropf.

11. B.L., m., 50 Jahre, Eisenflechter; 174 cm, 72 kg = 107,95 % I.G.

D.: Subklinischer Diabetes mellitus (orale Glucosebelastung: nüchtern 99, 60 min 129, 120 min 130, 180 min 124 mg/100ml); Ulcera duodeni et ventriculi; chronisch atrophische Gastritis mit herdförmiger Metaplasie; periphere Durchblutungsstörungen

M.: Dusodril ret. 3 x 1 Drg., Biogastrone 3 x 2 Tbl., Solu-Gastril 5 x 1 Btl.

12. L.F., m., 39 Jahre, Maler; 177 cm, 75 kg = 108,85 % I.G.

D.: Subklinischer Diabetes mellitus (orale Glucosebelastung: nüchtern 118, 60 min 198, 120 min 176, 180 min 61 mg/100ml); Hyperlipoproteinämie (Typ IV nach Fredrickson; Chol. 297, Trigl. 672); Hyperurikämie

M.: Zyloric 3 x 1 Tbl., Uricovac 1 Tbl., Limbatriel 1-1-2 Kaps., Thioctacid 1 Amp.

13. F.W., m., 38 Jahre, Ingenieur; 174 cm, 72 kg = 107,95 % I.G.

D.: Subklinischer Diabetes mellitus (orale Glucosebelastung: nüchtern 85, 30 min 185, 60 min 217, 120 min 122 mg/100ml); Hyperlipoproteinämie (Typ IV nach Fredrickson; Chol. 231, Trigl. 340); leichte labile arterielle Hypertonie (max. RR 160/100)

Manifester Diabetes mellitus (D.M.2+3; n=10)

Diabetes mellitus, mit Diät allein behandelt (D.M.2; n=4)

14. M.E., m., 25 Jahre, Chemielaborant; 175 cm, 99 kg = 146,88 % I.G.

D.: Diabetes mellitus (orale Glucosebelastung: nüchtern 102, 30 min 211, 60 min 210, 90 min 156, 120 min 136, 180 min 78 mg/100ml; Harnzucker 0,1 %; unter Diabetes-Reduktionsdiät von 10 BE Tagesprofilwerte 52 - 130 mg/100ml Glucose); Adipositas (M. Cushing ausgeschlossen); Hyperlipoproteinämie (Typ IV nach Fredrickson; Chol. 230, Trigl. 1300); Leberparenchymverfettung

M.: (ab 1 Tag vor dem Versuch Reduktionskost 500 Kal)
Zyloric 3 x 1 Tbl., Multivitamin 3 x 1 Kaps., Kalinor Brausetbl. 2 x 1; Valium-5 1 Tbl.

15. H.A., m., 29 Jahre, Systemingenieur; 180 cm, 77,2 kg = 108,43 % I.G.

D.: Diabetes mellitus (orale Glucosebelastung: nüchtern -, 60 min 181, 120 min 223, 180 min 87 mg/100ml; Tagesprofilwerte bis 160 mg/100ml Glucose); Z.n. Trichloräthylenintoxikation; chronisch vaskuläre Cephalgien

M.: Valium 5-5-10 mg

16. Hi.H., m., 43 Jahre, Arbeiter; 177 cm, 82,2 kg = 119,30 % I.G.

D.: Diabetes mellitus (orale Glucosebelastung: nüchtern 107, 60 min 235, 120 min 237, 180 min 186 mg/100ml); chronisch asthmoide Emphysebronchitis; Herzinsuffizienz, medikamentös kompensiert

M.: Lanitop 2 x 1 Tbl., Klinomycin 2 x 1 Tbl., Bricanyl 3 x 1 Tbl., Perphyllon 2 x 1 Supp., Bisolvon Tinkt. 3 x 1 EBl., Adurbon (2 x) 1 Tbl.

17. H.R., m., 41 Jahre, Metzger; 174 cm, 73,5 kg = 110,19 % I.G.

D.: Diabetes mellitus (orale Glucosebelastung: nüchtern 90, 60 min 271, 120 min 133, 180 min 180 mg/100ml; unter Diabetesdiät von 14 BE Tagesprofilwerte 105 - 212 mg/100ml Glucose); Pericholezystitis; Z.n. Billroth II; zahlreiche inkomplette Erosionen im Magen; Hyperlipoproteinämie (Typ IV nach Fredrickson; Chol. 260, Trigl. 430)

M.: keine

Diabetes mellitus, mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin behandelt (D.M.3; n=6)

18. E.B., m., 40 Jahre, Eisenflechter; 176 cm, 87 kg = 127,75 % I.G.

D.: Diabetes mellitus (neu diagnostiziert; Blutglucose bis 410 mg/100ml)

M.: Euglucon-5 2-0-0 Tbl., Glucophage ret. 1-0-1 Tbl., Diabetesdiät 12 BE; Heparinisierung während des Versuchs wie Proband Sch.H. (Nr. 1)

19. S.W., m., 64 Jahre, Rentner; 175 cm, 72 kg = 106,82 % I.G.

D.: Diabetes mellitus (seit 20 Jahren; seit 16 Jahren mit Insulin behandelt); hypoglykämischer Schock; Herzinsuffizienz; allgemeine Arteriosklerose; Retinopathia diabetica II; V.a. diabetische Polyneuropathie

M.: Lanitop 2 x 1 Tbl., Isoket ret. 2 x 1 Tbl.; nach Diabetes-einstellung Euglucon-5 1 x 2 Tbl., Glucophage ret. 2 x 1 Tbl., Diät von 12 BE

20. M.V., w., 45 Jahre, Hausfrau; 155 cm, 71 kg = 142,28 % I.G.

D.: Diabetes mellitus (seit 1 Jahr); unklare Oberbauchbeschwerden rechts

M.: Euglucon-5 1-0-1/2 Tbl., Silubin 3 x 1 Drg.

21. P.J., m., 60 Jahre, Rentner; 172 cm, 63 kg = 96,63 % I.G.

D.: Diabetes mellitus (seit 10 Jahren; primär insulinpflichtig, 5 - 6 mal Coma diabeticum); Retinopathia diabetica I - II beiderseits; diabetische Nephropathie; V.a. Falxmeningeom bei bestehendem Foster Kennedy-Syndrom

M.: Lanitop 2 x 1 Tbl.; zur Diabeteseinstellung 8 - 16 I.E.

Depot-CS-Insulin und 8 I.E. Altinsulin, Diät 12 BE (dabei Blutglucose 70 - 450 mg/100ml, Urinzucker 0,72 - 1,76 g/Tag)

22. B.W., m., 47 Jahre, Kraftfahrer; 184 cm, 104,5 kg = 140,46 % I.G.

D.: Diabetes mellitus (seit 4 Jahren; Blutglucose 120 - 220 mg/100ml); Adipositas; chronische Pyelonephritis; Infekt der oberen Luftwege bei chronischer Tonsillitis; Prostatavergrößerung; Fundus hypertonicus I (ohne diabetische Retinopathie; RR 140/85)

M.: Euglucon-5 2-0-0 Tbl., Silubin 1-1-1 Drg., 8 BE Reduktionsdiät

23. A.A., m., 50 Jahre, Konstrukteur; 186 cm, 76,5 kg = 100,66 % I.G.

D.: Diabetes mellitus (seit 6 Jahren; Blutglucose postprandial 180 - 350 mg/100ml; Urinzucker 32,63 g/1300ml); chronische Pyelonephritis; Z.n. Strumektomie; Z.n. Cholezystektomie

M.: Euglucon-5 3 x 1 Tbl., Silubin ret. 4 x 1 Drg., Novothyral 1/2 Tbl., Ozym 3 x 1 Tbl.

Das mittlere Alter (Tab. 19, Abb. 1) der Diabetiker in der Gruppe D.M.3 ist um 12 bis 14 Jahre höher als in D.M.1+2 und bei den Stoffwechselgesunden. Bezüglich des Gewichts bestehen praktisch keine Unterschiede, während das mittlere relative Übergewicht in den Gruppen N.D., D.M.1+2 und D.M.3 mit dem Schweregrad des Diabetes ansteigt und vor allem in D.M.2 viel höher ist als in D.M.1. Es wird also mit zu untersuchen sein, ob bestehende Unterschiede im Stoffwechselverhalten auf den Diabetes oder auf das Übergewicht oder Lebensalter der Probanden zurückzuführen sind.

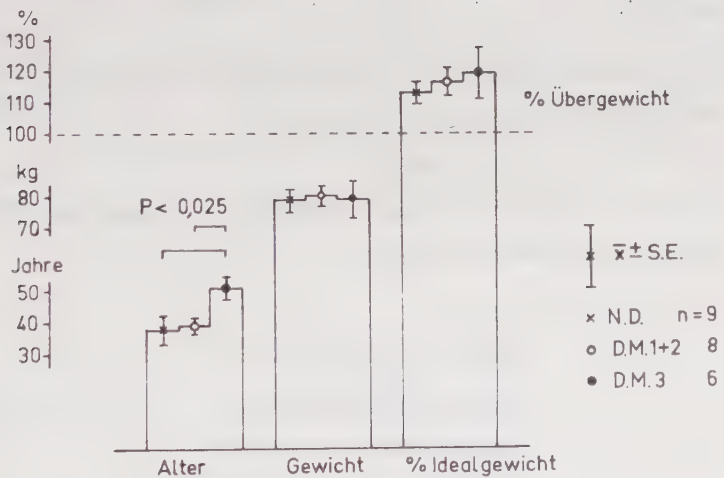


Abb. 1. Mittleres Lebensalter, Gewicht, prozentuales Übergewicht von Stoffwechselgesunden und Diabetikern verschiedenen Schweregrades.

2.3. Messung der Arbeit

Die Arbeit wurde an einem Handergometer durchgeführt. Der Proband mußte in gleichmäßigen zeitlichen Abständen von etwa 1 Sekunde einen Gummiball mit einem Volumen von ca. 130 cm^3 Luft zusammendrücken, der durch einen Schlauch mit einem Manometer verbunden war. Sobald pro Kompression ein Druck von $0,15 \text{ kp/cm}^2$ erreicht war, schloß der Zeiger des Manometers über einen Kontakt den elektrischen Stromkreis, und der Betrag am Zähler wurde um 1 erhöht. Dieser Betrag wurde am Schluß jeder Blutabnahme in der Arbeitsphase abgelesen und daraus die entsprechende Leistung berechnet.

Für eine Druck-Volumen-Arbeit gilt der 1. Hauptsatz der Thermodynamik, der Einergieerhaltungssatz

$$du = dp - p.dv \quad (1)$$

und die Poisson'sche Gleichung des adiabaten bzw. polytropen Zustandes (Sommerfeld 1952)

$$p \cdot v^n = \text{const.} \quad (2)$$

u spezifische Energie

q spezifische Wärmezufuhr

v spezifisches Volumen

n Polytropenexponent $n = c_p/c_v$

c_p (c_v) spezifische Wärmekapazität bei konstantem Druck (Volumen)

Da eine adiabate Zustandsänderung ohne Wärmeaustausch mit der Umgebung stattfindet, ist

$$dq = 0$$

und für die Kompressionsarbeit $A_{1,2}$ als einer Entropieänderung des Systems vom Zustand 1 zum Zustand 2 gilt das Integral

$$\int_1^2 du = - \int_{v_1}^{v_2} p \cdot dv \quad (3)$$

Für p ergibt sich aus (2):

$$p = \text{const.} \cdot v^{-n} \quad (4)$$

(4) eingesetzt in (3):

$$A_{1,2} = -\text{const.} \cdot \int_{v_1}^{v_2} v^{-n} dv \quad (5)$$

$$A_{1,2} = -\text{const.} \cdot \left(\frac{v_2^{-n+1}}{-n+1} - \frac{v_1^{-n+1}}{-n+1} \right)$$

$$A_{1,2} = \frac{-\text{const.}}{-n+1} \cdot (v_2^{1-n} - v_1^{1-n}) \quad (6)$$

Die Poisson'sche Gleichung (2) läßt sich auch folgendermaßen ausdrücken:

$$p_1 \cdot v_1^n = p_2 \cdot v_2^n = \text{const.} \quad (7)$$

Die Auflösung nach v_2 ergibt:

$$v_2^n = v_1^n \cdot p_1 \cdot p_2^{-1}$$

$$v_2 = v_1 \cdot p_1^{\frac{1}{n}} \cdot p_2^{-\frac{1}{n}} \quad (8)$$

Die Gleichungen (7) und (8) in (6) ergeben:

$$A_{1,2} = \frac{p_1 \cdot v_1^n}{n-1} \cdot \left(\left(v_1 \cdot p_1^{\frac{1}{n}} \cdot p_2^{-\frac{1}{n}} \right)^{1-n} - v_1^{1-n} \right)$$

$$A_{1,2} = \frac{p_1 \cdot v_1^n}{n-1} \cdot v_1^{1-n} \cdot \left(p_1^{\frac{1}{n}(1-n)} \cdot p_2^{-\frac{1}{n}(1-n)} - 1 \right)$$

$$A_{1,2} = \frac{p_1 \cdot v_1}{n-1} \cdot \left(p_1^{-\frac{n-1}{n}} \cdot p_2^{\frac{n-1}{n}} - 1 \right)$$

$$A_{1,2} = \frac{p_1 \cdot v_1}{n-1} \cdot \left(\left(\frac{p_2^{\frac{n-1}{n}}}{p_1} - 1 \right) [Nm] \right) \quad (9)$$

v_1 Volumen unseres Gummiballs

$$v_1 = 130 \text{ cm}^3 = 0,13 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$$

v_2 Volumen nach Kompression

p_1 Barometerdruck in München, 514 m (h) über dem Meeresspiegel; berechnet mit der barometrischen Höhenformel (D'Ans-Lax 1967)

$$p_1 = 760 \cdot \left(1 - \frac{0,0065}{288} \cdot h\right) 5,225 \text{ Torr}$$

$$p_1 = 715 \text{ Torr} = 95325,5 \text{ N/m}^2$$
$$(760 \text{ Torr} = 101325 \text{ N/m}^2)$$

p_2 Druck durch Kompression, also

$$p_2 = p_1 + p_{\text{Manometer}}$$

$$p_{\text{Manometer}} = 0,15 \text{ kp/cm}^2 = 14701,0 \text{ N/m}^2$$
$$(1 \text{ kp/cm}^2 = 98066,5 \text{ N/m}^2)$$

$$p_2 = 95325,5 + 14701,0 = 110026,5 \text{ N/m}^2$$

Da unsere Kompression zwischen isothermer (für Luft: $n = 1$) und adiabater ($n = \kappa = 1,4$) liegt, also eine polytrope ($1 < n < \kappa$) ist, dürfte $n = 1,2$ realistisch sein. Für unsere Kompressionsarbeit $A_{1,2}$ (9) gilt also pro Hub:

$$A_{1,2} = \frac{95325,5 \cdot 0,13 \cdot 10^{-3}}{1,2 - 1} \cdot \left(\left(\frac{110026,5}{95325,5} \right)^{\frac{1,2 - 1}{1,2}} - 1 \right) \quad [\text{Nm}]$$

$$A_{1,2} = 1,49 \text{ Nm} = 1,49 \text{ Js}$$

Für die Berechnung der Leistung L muß die Arbeit noch durch die entsprechende Zeit in Sekunden dividiert werden. Die Anzahl der Kompressionsakte z_5 pro 5 min ergibt also für die Leistung L :

$$\begin{aligned} L &= z_5' \cdot 1,49 \text{ Ws} : 300 \text{ s} \\ &= z_5' \cdot 0,00497 \text{ Watt} \end{aligned}$$

Für die Umrechnung in kpm/min gilt:

$$1 \text{ Watt} = 6,1183 \text{ kpm/min}$$

2.4. Durchblutungsmessung

Wir bestimmten die Muskeldurchblutung mit Hilfe der Xenon-133-Clearance nach Lindbjerg et al. (1965). Die Abnahme eines Xenon-depots im Muskel ist abhängig von der Durchblutungsgröße. Ca. 100 μC des in etwa 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung gelösten Isotops wurden luftblasenfrei mit einer dünnen Nadel etwa 2 cm tief in die mediale Beugergruppe am Unterarm injiziert; durch Aspiration wurde dabei ausgeschlossen, daß ein größeres Blutgefäß angestochen war. 10 cm über der Injektionsstelle am fixierten Unterarm wurde der Kollimator mit dem Natriumjodid-Kristall als Szintillationszähler in Stellung gebracht. Ein angeschlossener linearer Schreiber registrierte laufend die momentane Gammastrahlung des Xenon-133, die proportional der Xenonmenge im Depot ist und anfangs jeweils 10^5 - 10^6 cpm betrug. Der Abfall der Kurve erfolgt gemäß einer e-Funktion. Unregelmäßigkeiten im Kurvenverlauf ließen sich durch Erhöhung der Trägheit des Schreibers (Zeitkonstante: 3 Sekunden) einigermaßen glätten. Störend in unsere Messungen ging der unterschiedliche Fettgehalt der untersuchten Muskulatur ein, da Xenon relativ lipophil ist. Ein hoher Fettgehalt würde falsch niedrige Durchblutungswerte vortäuschen (Diskussion bei Lindbjerg et al. 1965).

Grundlage für die folgende Berechnung der Durchblutung ist das

Bestehen eines Diffusionsgleichgewichts von Xenon zwischen Muskelgewebe und Blut:

$$c_m = \lambda \cdot c_b; \quad \lambda = \frac{c_m}{c_b} = 0,70$$

$$c_b = \frac{c_m}{0,70} \quad (1)$$

λ Verteilungsquotient von Xenon zwischen Muskelgewebe und Blut

c_m Konzentration von Xenon-133 in $\mu\text{C/g}$ Muskelgewebe

c_b Konzentration von Xenon-133 in $\mu\text{C/ml}$ Blut

Die Abnahme der Xenonmenge im Muskeldepot erfolgt nach einer e-Funktion:

$$Q_t = Q_0 \cdot e^{-kt} \quad (2)$$

Q_t Xenonmenge zur Zeit t , gemessen in cpm

Q_0 Xenonmenge am Beginn der Untersuchung

k Konstante

t Zeit

Die Anwendung des Fick'schen Prinzips führt zu der Gleichung:

$$Q' = F \cdot (c_a - c_v)$$

$$F = \frac{Q'}{c_a - c_v} \quad (3)$$

$$Q' = \frac{dQ}{dt}; \text{ Änderung einer Substanzmenge}$$

F Gesamtdurchblutungsvolumen

c_a arterielle Konzentration

c_v venöse Konzentration

Da das Xenon praktisch vollständig durch die Lunge abgeatmet w

setzt man $c_a = 0$ und erhält:

$$F = \frac{Q'}{-c_v} \quad (4)$$

Das Blutminutenvolumen pro 100g Gewebe (MBF) verhält sich zu 100g Gewebe wie das Gesamtdurchflußvolumen F zum Gewicht W des Körperteils, der von F durchblutet wird:

$$\frac{MBF}{100g} = \frac{F}{W}$$

$$MBF = 100 \cdot \frac{F}{W} \text{ (ml/min} \cdot 100g) \quad (5)$$

Gleichung (4) ind (5) eingesetzt ergibt:

$$MBF = - 100 \cdot \frac{Q'}{c_v \cdot W} \quad (6)$$

Mit c_b aus Gleichung (1) für c_v in (6) erhält man:

$$MBF = - 100 \cdot 0,70 \cdot \frac{Q'}{c_v \cdot W} \quad (7)$$

Da das Produkt aus Konzentration c_m und Gewicht die Menge $\bar{Q}$ ergibt, ist:

$$MBF = - 70 \cdot \frac{Q'}{\bar{Q}} \text{ (ml/min} \cdot 100g) \quad (8)$$

Für $\bar{Q}$ nahmen wir das arithmetische Mittel der extrapolierten Werte (Abb. 2) der Gammastrahlung in cpm vom Beginn (Q_1) und vom Ende (Q_2) der Minute, in der wir Blutproben abnahmen; den Zeitpunkt jeder Blutabnahme markierten wir auf dem Papier des Schreibers.

$$Q' = Q_1 - Q_2 \text{ (cpm)}$$

$$\bar{Q} = (Q_1 + Q_2) : 2 \text{ (cpm)}$$

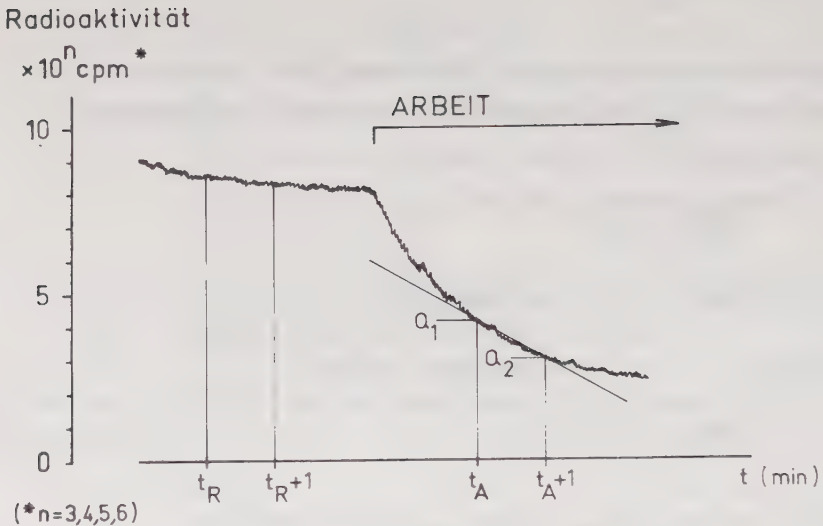


Abb.2. Durchblutungsmessung. Veranschaulichung des Kurvenverlaufs während Ruhe und Arbeit. t_R (t_A) ist der Zeitpunkt des Anfangs einer Blutabnahme während Ruhe (Arbeit).
Übrige Erklärung im Text.

Mit Hilfe der Durchblutungsgröße kann man nach dem Fick'schen Prinzip die Substratumsätze berechnen. Indem man die Durchblutung ($\text{ml/min} \cdot 100\text{g}$) mit der jeweiligen arteriovenösen Differenz ($\text{mM} = \text{mMol/l} = \mu\text{Mol/ml}$) eines Stoffes multipliziert, erhält man den Substratumsatz in $\mu\text{Mol/min} \cdot 100\text{g}$. Positive Substratumsätze bedeuten eine Aufnahme (uptake) ins Gewebe, negative Werte kommen einer Stoffabgabe (release) gleich. Die Richtung eines Substratumsatzes wird durch das Vorzeichen der arteriovenösen Differenz eines Stoffes gegeben, die Quantität wird darüberhinaus vor allem durch die Durchblutungsgröße bestimmt.

5. Substratbestimmungen

Das arterielle und venöse Blut wurde gleich nach der Entnahme aus den Glasspritzen vorsichtig in Kunststoffröhrchen umgefüllt und daraus sofort jeweils zweifach zur Enteiweißung abpipettiert. Nach Gerinnung des restlichen Blutes wurde der Blutkuchen samt Thrombus 15 min bei 3000 g abzentrifugiert und das Überstehende Serum für die spätere Insulinbestimmung eingefroren.

Enteiweißung von Vollblut

In eisgekühlte 10ml-Polyröhrchen mit 4 ml 0,6 n Perchlorsäure (51,6 ml Perchlorsäure 70 %, Merck Art. 519, ad 1000 ml Aqua bidest.) gaben wir 2 ml frisch entnommenes Blut, schüttelten die Röhrchen gründlich durch und stellten sie bis zum Ende des Versuchs wieder in eine Kühlbox mit einer Temperatur um 0°C. Dann zentrifugierten wir das Gemisch 15 min bei 3000 g, schüttelten es nochmals und zentrifugierten es ein zweites Mal, um noch schwimmende Partikel zu sedimentieren. Den Überstand dekantierten wir vorsichtig und setzten ihn als Proben in den Bestimmungsansätzen von Glucose, Lactat und Pyruvat ein. Bei der Enteiweißung berücksichtigten wir den Volumenverdrängungseffekt (Bergmeyer et al. 1970) und nahmen in Übereinstimmung mit den Biochemica-Test-Combinationen der Firma Boehringer Mannheim für Blut 15 Volumen-Prozent Festschubstanz an; d. h. kleinmolekulare Substrate von 1 ml eingesetztem Blut verbleiben in 0,85 ml Flüssigkeit. Da der Verdünnungsfaktor F berechnet wird als Quotient der Summe aller bei der Verdünnung eingesetzten Volumina zum eingesetzten Probevolumen, ergibt sich durch die Enteiweißung für die Berechnung der Substratkonzentration:

$$F_{\text{gesamt}} = \frac{2+0,85}{1} = 2,85$$

Bestimmung der Substrate des Kohlenhydratstoffwechsels

Die Konzentrationen von Glucose, Lactat und Pyruvat wurden mit Hilfe des optischen Tests nach Warburg (Negelein et al. 1935) gemessen. Die Coenzyme NAD und NADP absorbieren im UV-Bereich im reduzierten Zustand als $\text{NADH} \cdot \text{H}^+$ und $\text{NADPH} \cdot \text{H}^+$ mehr Licht. Der Übergang vom oxydierten in den reduzierten Zustand und umgekehrt wird im Quecksilber-Spektrallinienphotometer als Extinktionsänderung gemessen. Diese ist nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz proportional der Konzentrationsänderung der Coenzyme NAD bzw. NADP und damit auch der Konzentration der eingesetzten Substrate:

$$E = c \cdot \varepsilon \cdot d$$

$$c = \frac{E}{\varepsilon \cdot d}$$

E Extinktion, gemessen als Extinktionsänderung dE
(dimensionslose Größe)

c Konzentration in mM

ε Extinktionskoeffizient ($\varepsilon_{334\text{nm}} = 6,0 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$;
Richterich 1971)

d Schichtdicke in cm (1 cm bei unseren Küvetten)

Man muß nur noch die jeweiligen Verdünnungsfaktoren F_n als reziproke Werte der Verdünnung berücksichtigen:

$$c = \frac{dE}{\varepsilon \cdot d} \cdot F_n \quad [\text{mM}]$$

Die endgültigen Konzentrationen ermittelten wir in 4-fach-Bestimmungen (zwei Enteiweißungen jeder Blutprobe, die wieder jeweils als Doppelbestimmung durchgeführt wurden).

Glucose

Wir bestimmten die Glucosekonzentration mit der Hexokinase-Methode (Schmidt 1961; Biochemica-Test-Combination Boehringer-Mannheim Nr. 15931)

Puffer (0,3 M Triäthanolaminpuffer; 4 mM MgSO_4 ; pH = 7,5)

NADP, 12 mM

ATP, 16 mM

Enzymsuspension (1 mg/ml Hexokinase, 1 mg/ml Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase)

Glucose wird in Gegenwart von Hexokinase unter Verbrauch von ATP (wird zu ADP) zu Glucose-6-Phosphat phosphoryliert, das durch Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase zu 6-Phospho-Gluconolacton oxidiert wird. Beim letzteren Reaktionsschritt wird NADP zu $\text{NADPH} \cdot \text{H}^+$ reduziert; dies wird im Photometer als Extinktionszunahme dE gemessen.

Unser Testansatz (Inkubation in temperierbaren Küvettenhaltern bei 25°C):

2,5 ml Puffer

0,1 ml NADP-Lösung

0,1 ml ATP-Lösung

0,1 ml enteiweißte Probe (beim Leerwert 0,1 ml 0,3 n Perchlorsäure)

Mit Plastikspatel mischen; ablesen von E_1 bei 334 nm im Photometer. Start mit

0,02ml Enzymsuspension.

Nochmals mischen; nach Ablauf der Reaktion (10 min, Kontrolle mit dem Direktschreiber) ablesen von E_2 .

$$dE_0 = E_2 - E_1,$$

davon Abzug der Extinktionszunahme des Leerwerts dE_L :

$$dE = dE_0 - dE_L$$

Verdünnungsfaktor F_{TA} in unserem Testansatz:

$$F_{TA} = \frac{2,5+0,1+0,1+0,1+0,02}{0,1} = 28,2$$

Eingesetzt in die Lambert-Beer'sche Gleichung ergibt sich für die Glucosekonzentration im Blut:

$$c = \frac{dE}{\epsilon_{334nm} \cdot d} \cdot F_{deprot.} \cdot F_{TA} = \frac{dE}{6,0} \cdot 2,85 \cdot 28,2 \text{ [mM]}$$

$$c = dE \cdot 13,395 \text{ [mM]}$$

Wir arbeiteten mit einem Variationskoeffizienten von 1,6 %.

Lactat

Bei der Lactatbestimmung bedienten wir uns der Methode nach Hohorst (1970; Biochemica-Test-Combinationen Boehringer-Mannheim Nr. 15972)

Puffer (0,5 M Glycinpuffer; 0,4 M Hydrazin; pH = 9,0)

NAD, 27 mM

LDH, 2mg/ml

Lactat wird durch LDH zu Pyruvat oxydiert und äquimolar NAD zu $NADH \cdot H^+$ reduziert, meßbar als Extinktionszunahme. Da das Reaktionsgleichgewicht auf Seiten des Lactat liegt, wird dem Puffer Hydrazin beigegeben, das als Ketogruppenfänger Pyruvat aus der Lösung entfernt. Außerdem begünstigt das stark alkalische Milieu die Oxydation von Lactat.

Puffer, NAD-Lösung und LDH wurden 100:10:1 gemischt; 1 ml dieser Lösung und 0,1 ml Probe (beim Leerwert 0,1 ml 0,3 n Perchlorsäure) pipettierten wir in Eppendorf-Reaktionsgefäße mit Deckel, schüttelten einmal kräftig und inkubierten 1 Stunde im Wasserbad bei 25°C.

In der Absaugküvette wurden dann bei 334 nm die Extinktionen E_o gemessen und davon die Extinktion des Leerwerts E_L abgezogen.

$$E = E_o - E_L$$

Verdünnungsfaktor F_{TA} im Lactat-Testansatz:

$$F_{TA} = \frac{1,0+0,1}{0,1} = 11,0$$

Nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz berechneten wir die Lactatkonzentration im Blut:

$$c = \frac{E}{\epsilon_{334nm} \cdot d} \cdot F_{deprot.} \cdot F_{TA} = \frac{E}{6} \cdot 2,85 \cdot 11 \text{ [mM]}$$

$$c = E \cdot 5,225 \text{ [mM]}$$

Unser mittlerer Variationskoeffizient betrug hier 2,9 %.

Pyruvat

Hier wandten wir die Umkehrung der Reaktion für den Lactat-Nachweis an: LDH reduziert Pyruvat zu Lactat und oxydiert zugleich $NADH \cdot H^+$ zu NAD, meßbar im Photometer als Extinktionsabnahme dE. Da die Pyruvatkonzentration im Blut etwa eine Zehnerpotenz niedriger ist als die des Lactat, muß entsprechend mehr Probe zum Testansatz gegeben werden; und das erfordert wiederum einen konzentrierten Puffer, den wir in 0,5 n Triäthanolamin fanden.

$NADH \cdot H^+$, ca. 2,8 mM (20 mg NADH Boehringer Nr. 15142, MG 709,4,
ad 10 ml Aqua bidest.)

LDH, ca. 2 mg/ml (0,2 ml LDH Boehringer Nr. 15371, 100 mg/10ml,
ad 1 ml Aqua bidest.)

Testansatz (Inkubation wie bei Glucose in temperierbaren Küvetten-
haltern bei 25°C; pH = 8)

1 ml Puffer

1 ml Probe (beim Leerwert 1 ml 0,3 n Perchlorsäure)

0,2 ml NADH·H⁺-Lösung

Mischen mit einem Plastikspatel; E₁ bei 334 nm erst nach 5 min ablesen, da der Testansatz wegen Zugabe von 1 ml Probe oft trüb ist und man so die Extinktion E₁ im selben Sedimentationsstadium mißt wie E₂.

0,02 ml LDH-Suspension zum Starten,
erneut mischen und nach 5 min (die Reaktion läuft schnell ab;
Kontrolle mit dem Direktschreiber) ablesen von E₂.

$$dE_0 = E_1 - E_2,$$

davon wird die Extinktionsabnahme des Leerwert dE_L abgezogen:

$$dE = dE_0 - dE_L$$

Verdünnungsfaktor F_{TA} im Pyruvat-Testansatz:

$$F_{TA} = \frac{1,0 + 1,0 + 0,2 + 0,02}{1,0} = 2,22$$

Die Berechnung der Pyruvatkonzentration im Blut erfolgt wieder nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz:

$$c = \frac{dE}{\epsilon_{334nm} \cdot d} \cdot F_{deprot.} \cdot F_{TA} = \frac{dE}{6} \cdot 2,85 \cdot 2,22 \text{ [mM]}$$

$$c = dE \cdot 1,0545 \text{ [mM]}$$

Bei der Pyruvatbestimmung erreichten wir im Mittel einen Variationskoeffizienten von 1,7 %.

Insulinbestimmung

Die radioimmunologische Seruminsulinbestimmung, modifiziert nach Hales und Randle (1963), übernahm Herr D. Frommeld. In seiner noch

unveröffentlichten Inauguraldissertation findet sich eine ausführliche Beschreibung dieser Methode.

Statistische Berechnungen (Geigy 1968)

Die Signifikanz von Unterschieden zwischen Mittelwerten wurde mit Hilfe des t-Tests nach Student bestimmt. Signifikante Unterschiede sind in den Graphiken und Tabellen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens $P < 0,05$ angegeben. Mittelwerte werden aufgeführt mit $\bar{x} \pm S.E.$

3. Ergebnisse

3.1. Arbeit

Die mittlere Leistung (Tab. 1; Abb.3) während der 20-minütigen Arbeit am Handergometer betrug 1,3 bis 1,4 Watt bzw. 8 bis 9 kpm/min. Bedeutende Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich nicht; die kontinuierliche Steigerung der Leistung bei allerdings niedrigeren Ausgangswerten in der Gruppe D.M.3 schließt nur die Feststellung aus, daß der Diabetes mellitus zu einer vorzeitigen muskulären Ermüdung führen müsse. Die Größenordnung der Leistung ist nicht zu vergleichen mit Fahrradergometerbelastungen von 50 bis 1200 kpm/min (Keul et al. 1968, Wahren et al. 1971). Autoren, die ebenfalls den Unterarm als Modell benutzten, haben ähnliche Belastungen am Handergometer wie wir durchgeführt (Wahren 1970, Jorfeldt et al. 1970); bei Wahren gelten 8 - 10 kpm/min als mäßig schwere Arbeit, und 15 - 20 kpm/min wirken innerhalb weniger Minuten erschöpfend.

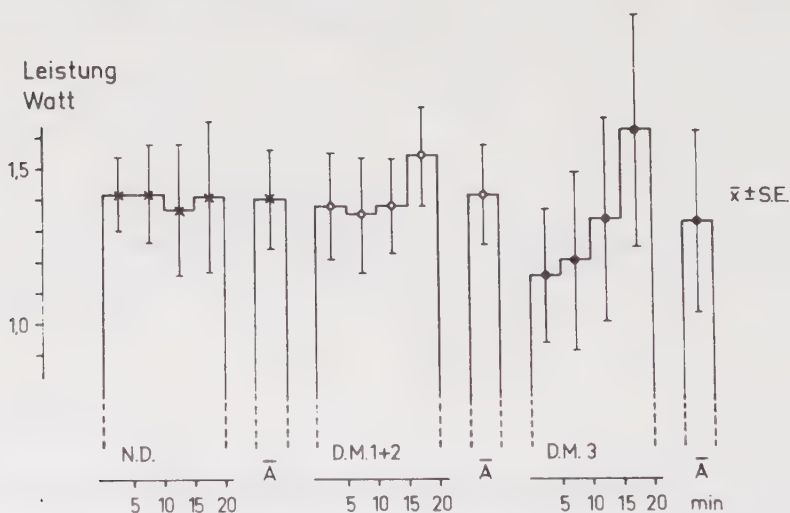


Abb.3. Mittlere Leistung in 5-minütigen Intervallen und Mittelwert während der gesamten Arbeitsphase ($\bar{A}$).

Tab. 1. Leistung am Handergometer in Watt innerhalb von
5-minütigen Abständen während der Arbeitsphase.

Nr.			0-5	5-10	10-15	15-20 min
1			1,560	1,560	1,560	1,560
2			1,520	1,773	1,644	1,445
3			1,540	1,232	1,430	1,475
4			1,212	1,113	0,973	0,934
5			1,132	0,894	0,854	1,127
6			0,795	1,152	1,465	1,440
7			1,863	2,459	2,732	3,129
8			1,892	1,157	0,482	0,482
9			1,252	1,411	1,137	1,063
10			0,829	0,646	0,834	0,859
11			2,245	2,046	1,927	2,513
12			1,718	2,165	1,992	1,872
13			1,078	1,023	1,227	1,301
14			1,366	1,266	1,639	1,689
15			1,043	1,247	1,321	1,535
16			1,038	0,978	1,043	1,202
17			1,689	1,440	1,043	1,366
18			1,858	1,858	1,858	1,858
19			1,222	1,500	1,699	1,892
20			0,829	0,596	0,680	0,859
21			0,512	0,263	0,293	0,283
22			1,664	1,987	2,434	2,856
23			0,815	0,998	1,018	1,952
	n		0-5	5-10	10-15	15-20 min
N.D.	9	$\bar{x}$	1,418	1,417	1,364	1,406
		S.D.	0,355	0,471	0,637	0,731
		S.E.	0,118	0,157	0,212	0,244
D.M. 1+2	8	$\bar{x}$	1,376	1,351	1,378	1,542
		S.D.	0,476	0,523	0,430	0,499
		S.E.	0,168	0,185	0,152	0,176
D.M. 1	4	$\bar{x}$	1,468	1,470	1,495	1,636
D.M. 2	4	$\bar{x}$	1,284	1,233	1,262	1,448
D.M. 3	6	$\bar{x}$	1,150	1,200	1,330	1,617
		S.D.	0,528	0,697	0,804	0,909
		S.E.	0,215	0,284	0,328	0,371

3.2. Muskeldurchblutung

Die Durchblutung (Tab.2, 2a; Abb.4) betrug bei den drei Gruppen in Ruhe um 2 ml/min·100g und stieg mit Beginn der Arbeit sprunghaft auf das 8- bis 10-fache an, um dann noch während der Arbeitsphase langsam wieder zu sinken. Gegen Ende der 20-minütigen Arbeit war die Durchblutung in der Gruppe D.M.3 deutlich niedriger als in den Gruppen N.D. und D.M.1+2. In der Erholungsphase erfolgte schnell ein weiterer Abfall auf das Niveau der Ausgangswerte.

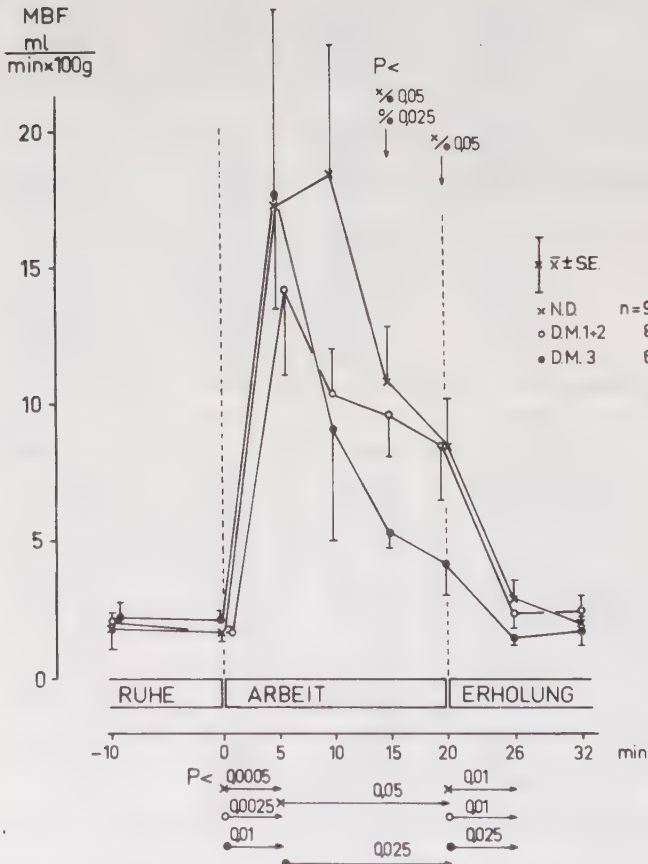


Abb.4. Muskeldurchblutung.

Tab.2a. Muskeldurchblutung in ml/min.100g; Mittelwerte.

	n	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
N.D.	9	$\bar{x}$ S.D. S.E.	1,68 0,95 0,32	17,22 11,37 3,79	18,36 14,15 4,72	10,70 6,21 2,07	8,39 5,32 1,77	2,81 2,13 0,71	1,91 0,95 0,32
D.M.1+2	8	$\bar{x}$ S.D. S.E.	1,67 0,35 0,12	14,12 8,65 3,06	10,32 4,59 1,62	9,54 4,24 1,50	8,46 5,67 2,01	2,32 1,47 0,52	2,41 1,62 0,57
D.M.1	4	$\bar{x}$ $\bar{x}$	1,48 1,86	8,91 19,32	9,70 10,95	9,96 9,12	7,54 9,39	2,54 2,09	2,84 1,99
D.M.2	4	2,35 1,70							
D.M.3	6	$\bar{x}$ S.D. S.E.	2,09 0,80 0,33	17,67 12,95 5,79 n=5	9,01 8,94 4,00 n=5	5,26 1,30 0,53	4,10 2,73 1,11	1,43 0,60 0,24	1,70 1,27 0,52

Ähnliche Ruhewerte wie wir fanden Lindbjerg et al. (1965), Siggaard-Andersen et al. (1967), Munck et al. (1966) und Christensen (1968a). Während Arbeit ermittelte Clausen (1973) am Bein Werte in unserer Größenordnung. Im Gegensatz zu der von uns beobachteten Verringerung der Durchblutung noch während Arbeit fanden Jorfeldt und Wahren (1970) am Unterarm bei entsprechender Leistung einen leichten Anstieg von 53 ml/min·100g in der 10. Minute auf 65 ml/min·100g in der 60. Minute. Jorfeldt und Wahren berechneten die Durchblutung mit einer Farbstoffverdünnungsmethode (Wahren et al. 1968). Sie gaben bei einem mit unserem vergleichbaren Arbeitsexperiment nach 60 min eine 6,5-fache Steigerung der Unterarmdurchblutung gegenüber Ruhe an. Die Umrechnung auf die Durchblutung des arbeitenden Muskelgewebes könnte die quantitative Differenz mit unseren Ergebnissen erklären, nicht aber den vorzeitigen Abfall der gemessenen Durchblutungsgröße. Hier besteht die Möglichkeit, daß das injizierte Xenon-133 am Anfang vom Muskel nach dem bei der Berechnung berücksichtigten Verteilungskoeffizienten ins Blut abgegeben wird, im interfaszikulären Fettgewebe aber langsamer aufgrund seiner lipophilen Eigenschaft (Lindbjerg et al. 1965). Dadurch würde die Summen-Xenonclearance zunehmend niedriger werden und eine falsch niedrige Durchblutung vortäuschen. Dagegen spricht jedoch, daß wir bei Herrn E. B. (Nr.18) vor der 10. und 15. Minute Xenon nachspritzten und die gemessene Durchblutung trotzdem abnahm. Außerdem fanden wir keine signifikant inverse Korrelation zwischen Übergewicht und mittlerer Muskeldurchblutung während Arbeit. Die Durchblutung der 11 Probanden mit weniger als 10 % Übergewicht betrug zwar mit 18,2 ml/min·100g 5 min nach Arbeitsbeginn etwas mehr als 15,9 ml/min·100g bei den 10 Probanden mit mehr als 15 % Übergewicht, fiel aber in beiden Kollektiven im weiteren Verlauf der Arbeitsphase etwa gleich ab.

3.3. Glucose

Die mittleren Glucosespiegel im arteriellen Blut (Tab.3, 3a; Abb.5) bewegten sich bei den Stoffwechselgesunden etwas über 5 mM bzw. 90 mg/100ml, in der Gruppe D.M.1+2 knapp unter 5 mM und in D.M.3 um 8 mM (Tab.19). Auffällig war, daß die Werte der Gruppe D.M.1+2 deutlich unter denen der Nichtdiabetiker lagen, während entsprechend dem Schweregrad des Diabetes eher eine Tendenz zur Gruppe D.M.3 zu erwarten gewesen wäre. Die Ruhewerte in der Gruppe D.M.2 waren sogar noch niedriger als in D.M.1.

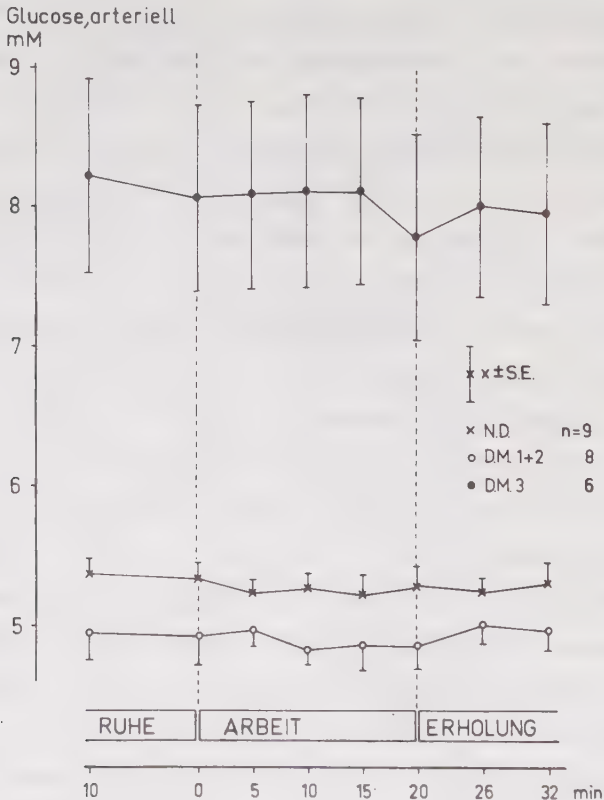


Abb.5. Glucosekonzentration im arteriellen Blut

Tab.3. Glucosekonzentration im arteriellen Blut in mM; Einzelwerte.

Nr.	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
1	5,425	5,402	5,472	5,345	5,341	5,512	5,194	5,435
2	4,822	4,792	4,688	4,722	4,440	4,514	4,705	4,722
3	5,475	5,505	5,432	5,532	5,483	5,643	5,405	5,255
4	4,876	4,906	4,839	5,040	4,708	4,795	4,926	4,822
5	5,502	5,170	5,294	5,381	5,398	5,338	5,368	5,391
6	5,646	5,505	5,237	5,325	5,264	5,365	5,328	6,098
7	5,261	5,060	5,120	5,325	5,107	5,107	5,057	4,856
8	5,703	5,726	5,499	4,953	5,793	5,793	5,653	5,676
9	5,626	5,827	5,472	5,469	5,422	5,505	5,442	5,405
10	5,653	6,001	5,659	5,676	5,683	5,753	5,683	5,659
11	4,959	5,003	4,966	4,923	4,990	4,976	5,221	5,026
12	4,661	4,641	4,685	4,457	4,481	4,504	4,705	4,494
13	5,492	5,043	4,795	4,541	4,069	4,273	4,497	4,568
14	4,946	4,903	4,933	4,470	4,715	4,638	4,974	5,100
15	4,983	4,852	4,936	4,990	5,184	5,047	5,211	5,201
16	4,956	4,882	4,929	4,749	4,812	4,769	4,963	4,886
17	3,925	4,045	4,893	4,795	4,926	4,899	4,809	4,809
18	5,931	5,907	5,877	5,880	5,967	5,810	5,931	6,001
19	8,164	7,973	7,682	7,796	7,819	7,441	8,134	7,273
20	7,555	7,150	7,417	7,230	7,361	6,331	7,129	7,103
21	10,251	10,153	10,185	10,568	10,123	10,197	9,936	10,187
22	7,237	7,468	7,545	7,541	7,649	7,140	7,371	7,705
23	10,187	9,755	9,859	9,872	10,096	9,795	9,822	9,490

Tab. 3a. Glucosekonzentration im arteriellen Blut in mM; Mittelwerte und signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

	n	-10	0	5	10	15	20	26	32 min	
N.D.	9	$\bar{x}$ S.D. S.E.	5,371 0,325 0,108	5,321 0,360 0,120	5,228 0,294 0,098	5,268 0,302 0,101	5,217 0,414 0,138	5,286 0,413 0,138	5,231 0,293 0,098	5,296 0,444 0,148
D.M.1+2	8	$\bar{x}$ S.D. S.E.	4,947 0,524 0,185	4,921 0,540 0,191	4,975 0,292 0,103	4,825 0,398 0,141	4,858 0,477 0,169	4,857 0,444 0,157	5,008 0,366 0,130	4,968 0,373 0,132
D.M.1	4	$\bar{x}$	5,191	5,172	5,026	4,899	4,806	4,877	5,027	4,937
D.M.2	4	$\bar{x}$	4,703	4,671	4,923	4,751	4,909	4,838	4,989	4,999
D.M.3	6	$\bar{x}$ S.D. S.E.	8,221 1,712 0,699	8,068 1,617 0,660	8,094 1,633 0,667	8,115 1,695 0,692	8,169 1,639 0,669	7,786 1,812 0,740	8,054 1,581 0,646	7,960 1,575 0,643
N.D./D.M.1+2		0,05	0,05	0,05	0,01		0,05			
N.D./D.M.3	P<	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0025	0,0005	0,0005	0,0005
D.M.1+2/D.M.3		0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005

Die große Mehrheit der Gruppe D.M.3 kam dadurch zustande, daß die arteriellen Glucosekonzentrationen von 6 bis 10 mM enthalten waren. Die arteriellen Glucosespiegel bei den einzelnen Probanden blieben während des Tests recht konstant wie in den Gruppen D.M.1+2, wo man ebenfalls eine eindeutig arbeitsbedingte Erhöhung der arteriellen Blutzuckerwerte nicht feststellen konnte. Eine positive Korrelation ($2 P < 0,01$) bestand zwischen der Höhe der arteriellen Glucosespiegel und dem höheren mittleren Lebensalter der 6 Diabetiker zurückzuführen.

Die mittlere arterielle a-v-Differenz (Tab.4, 4a; Abb.6) betrug bei den Diabetikern in Ruhe etwa 0,26 mM, fiel mit Beginn der Arbeit auf 0,17 mM, um noch während der Arbeitsphase wieder auf die Ausgangswerte anzusteigen; ein weiterer Anstieg erfolgte in der Erholungsphase. Die Summenkurve aller a-v-Differenzen zeigt eine deutlich niedrigere Ruhewerte auf, vor allem fehlte der typische Anstieg während Arbeit; der Wert bei 20 min war sogar niedriger, hauptsächlich bedingt durch den Knick im Wiederanstieg der Gruppe D.M.3. Ausgeprägt war die Verringerung der a-v-Differenzen gerade bei der Gruppe D.M.1+2 mit den leichteren Formen, und hier wiederum am deutlichsten bei D.M.1, wo isometrische a-v-Differenzen vorkamen. Betrachtet man in Tab. 4 die a-v-Differenzen während der Arbeitsphase, so fällt auf, daß bei den Stoffwechselgesunden nur 2 von 36 Werten (6 %) negative a-v-Differenzen waren, während bei den Diabetikern während Arbeit gehäuft negative a-v-Differenzen vorkamen, die einen Glucoseefflux bedeuten. In der Gruppe D.M.1 waren 10 von 16 Werten (63 %) negativ, in Gruppe D.M.2 4 von 16 (25 %) - in D.M.1+2 also 14 von 32 (44 %) - und in Gruppe D.M.3 9 von 24 (38 %). In der Erholungsphase erreichten die Diabetiker ähnliche Mittelwerte

Tab.4. Arteriovenöse Differenz der Glucosekonzentration in mM; Einzelwerte.

Nr.	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
1	0,288	0,201	0,271	0,024	0,117	0,201	0,137	0,318
2	0,288	0,455	0,197	0,181	0,040	0,187	0,285	0,379
3	0,228	0,432	0,010	0,288	0,246	0,513	0,245	0,162
4	0,117	0,332	-0,074	0,318	0,372	0,264	0,519	0,529
5	0,532	0,050	0,006	0,207	0,298	0,201	0,388	0,432
6	0,281	0,412	0,110	0,245	0,207	0,238	0,248	1,222
7	0,188	0,030	0,047	0,047	0,010	0,134	-0,043	0,238
8	-0,134	0,083	-0,036	0,201	0,442	0,442	0,064	0,070
9	0,268	0,362	0,091	0,081	0,128	0,335	0,114	0,257
10	0,067	0,512	0,060	-0,091	-0,040	-0,070	0,148	0,023
11	0,157	0,234	0,010	-0,036	-0,016	0,017	0,586	0,395
12	0,083	0,016	0,027	-0,081	-0,201	-0,161	0,134	-0,010
13	-0,030	0,040	-0,144	0,047	-0,217	0,218	0,057	0,141
14	0,204	0,051	0,114	-0,101	0,049	-0,191	0,215	0,633
15	0,228	0,060	0,047	-0,154	0,121	0,175	0,164	0,231
16	0,167	0,006	0,244	0,037	0,204	0,191	0,278	0,208
17	-0,120	0,026	0,486	-0,017	0,151	0,157	0,281	0,158
18	0,191	0,150	-0,238	-0,134	0,083	0,020	0,094	0,188
19	0,063	0,103	-0,395	-0,020	-0,091	-0,472	0,475	-0,104
20	0,312	-0,190	0,318	0,358	0,643	-0,803	0,110	0,111
21	0,365	0,251	-0,253	0,432	0,251	0,251	0,345	0,833
22	-0,700	-0,027	0,188	0,043	0,382	-0,284	0,282	0,606
23	0,656	0,228	0,208	0,234	0,656	0,285	0,754	0,807

Tab. 4a. Arteriovenöse Differenz der Glucosekonzentration in mM; Mittelwerte.

	n		-10	0	5	10	15	20	26	32 min
N.D.	9	$\bar{x}$ S.D. S.E.	0,228 0,176 0,059	0,262 0,173 0,057	0,069 0,111 0,037	0,177 0,104 0,035	0,207 0,147 0,049	0,279 0,126 0,042	0,217 0,171 0,057	0,401 0,338 0,113
D.M. 1+2+3	14	$\bar{x}$ S.D. S.E.	0,117 0,300 0,080	0,104 0,166 0,044	0,048 0,242 0,065	0,037 0,181 0,048	0,141 0,272 0,073	-0,048 0,312 0,083	0,280 0,202 0,054	0,301 0,303 0,081
D.M. 1+2	8	$\bar{x}$ S.D. S.E.	0,095 0,120 0,042	0,118 0,175 0,062	0,106 0,188 0,066	-0,050 0,069 0,024	0,006 0,156 0,055	0,042 0,166 0,059	0,233 0,161 0,057	0,222 0,208 0,073
D.M. 1 D.M. 2	4 4	$\bar{x}$ $\bar{x}$	0,069 0,120	0,201 0,036	-0,012 0,223	-0,040 -0,059	-0,119 0,131	0,001 0,083	0,231 0,235	0,137 0,308
D.M. 3	6	$\bar{x}$ S.D. S.E.	0,148 0,460 0,188	0,086 0,168 0,068	-0,029 0,300 0,123	0,152 0,223 0,091	0,321 0,300 0,123	-0,167 0,430 0,176	0,343 0,247 0,101	0,407 0,394 0,161

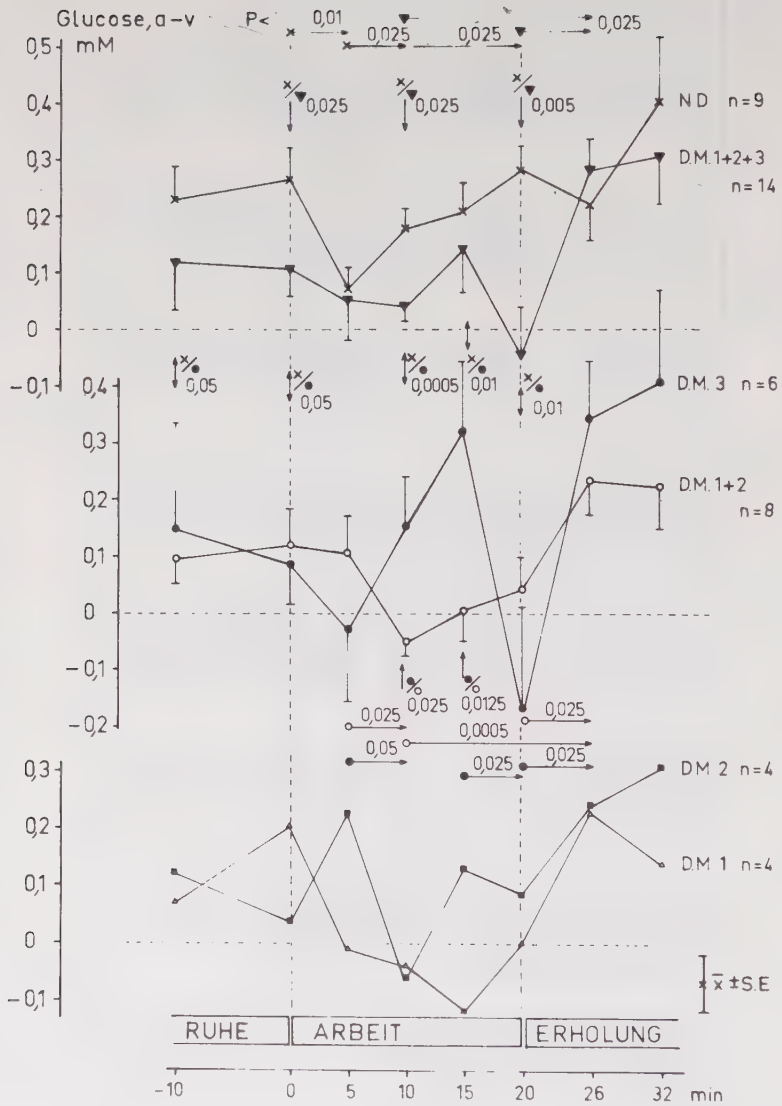


Abb.6. Arteriovenöse Differenz der Glucosekonzentration.

werte wie die Stoffwechselgesunden, also einen Anstieg gegenüber den Ruhewerten. Eine positive Korrelation ($2 P < 0,05$) fanden wir zwischen der Glucose-a-v-Differenz und den Durchblutungswerten während der Arbeitsphase; bei der Umsatzberechnung potenzieren sich also beide Größen.

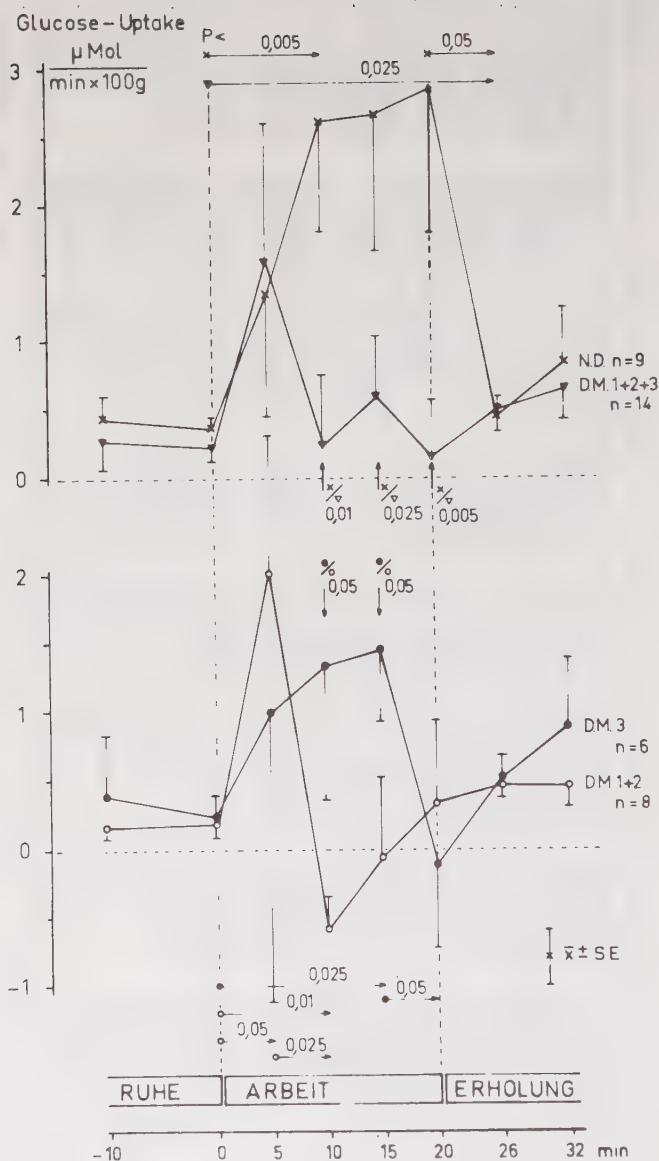
Glucose-Umsatz

Bei den Gesunden führte Muskelarbeit zur Steigerung der Glucose-Umsatzrate (Tab.5, 5a; Abb.7) von $0,357 \mu\text{Mol/min} \cdot 100\text{g}$ in Ruhe auf $1,354 \mu\text{Mol/min} \cdot 100\text{g}$ 5 min nach Beginn der Arbeit und auf $2,760 \mu\text{Mol/min} \cdot 100\text{g}$ im weiteren Verlauf der Arbeitsphase. Diese Steigerung war zu Beginn der Arbeit (5 min) ausschließlich auf stark erhöhte Durchblutung, später sowohl auf Durchblutung als auch auf wieder ansteigende a-v-Differenzen zurückzuführen.

Alle Diabetiker zusammen betrachtet (D.M.1+2+3) lagen mit ihrer Glucoseaufnahme schon in Ruhe mit einem Wert von $0,204 \mu\text{Mol/min} \cdot 100\text{g}$ unter den Werten der Gesunden. Lediglich nach 5 min Arbeit erreichten sie ein gleichwertiges Maximum von $1,579$, um im weiteren Verlauf der Arbeit auf Werte um $0,5 \mu\text{Mol/min} \cdot 100\text{g}$ abzufallen. Schlüsselt man die Diabetiker in weitere Untergruppen auf, so ist das Verhalten der medikamentös behandelten Zuckerkranken dem der Gesunden am ähnlichsten. Wie aus Abb.7 ersichtlich, nahm die Gruppe D.M.3 zu allen Zeitpunkten der Arbeit (mit Ausnahme nach 20 min) gegenüber Ruhe vermehrt Glucose auf, wenngleich das Niveau der Gesunden nicht erreicht wurde. Neben der kleinen Fallzahl mit großer Streubreite mag der negative Wert bei 20 min hier vielleicht durch den abrupten Abfall des mittleren arteriellen Glucosespiegels an dieser Stelle zustande gekommen sein (Zierler 1961). Besonders auffällig war das Verhalten der Diabetiker in Gruppe D.M.1+2, in

Tab.5. Glucoseumsatz in $\mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100\text{g}$; Einzelwerte.

Nr.	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
1	0,441	0,364	3,146	0,206	0,505	1,483	0,438	0,633
2	0,464	0,669	7,257	3,754	0,436	1,115	0,485	0,330
3	0,148	0,557	0,116	(14,280)	2,962	7,208	0,267	0,204
4	0,215	0,471	-2,102	5,727	9,579	1,067	1,095	0,746
5	0,979	0,035	0,137	1,619	2,345	0,880	0,671	0,436
6	0,177	0,210	2,665	2,004	1,834	1,021	0,533	3,959
7	0,197	0,106	0,142	0,235	0,055	0,667	-0,161	0,676
8	-0,247	0,231	-0,191	5,984	4,973	4,973	0,514	0,225
9	1,495	0,572	1,015	1,418	1,260	6,422	0,171	0,339
10	0,218	0,916	0,598	-0,651	-0,186	-0,589	0,784	0,146
11	0,366	0,234	0,036	-0,311	-0,204	0,070	0,756	0,715
12	0,168	0,022	0,456	-1,522	-3,467	-1,972	0,232	-0,012
13	-0,053	0,071	-0,744	0,198	-1,126	1,175	0,105	0,274
14	0,490	0,095	2,128	-1,227	0,532	-1,333	0,320	1,374
15	0,107	0,094	0,797	-1,327	1,234	3,500	0,563	0,432
16	0,272	0,012	7,460	0,320	1,287	0,309	0,209	0,339
17	-0,275	0,050	5,370	-0,244	1,377	1,404	0,759	0,362
18	0,371	0,371	-4,205	-1,207	0,447	0,067	0,144	0,485
19	0,115	0,123	-4,353	-0,121	-0,554	-1,463	0,646	-0,094
20	0,287	-0,289	4,802	1,600	2,199	-0,851	0,092	0,078
21	1,551	0,848	-1,571	1,668	1,589	2,224	0,866	3,190
22	-1,463	-0,063	3,061	0,247	2,464	-1,562	0,265	0,388
23	1,443	0,374	8,264	5,831	2,565	0,787	1,033	1,243



.7. Glucoseumsatz.

der es außer nach 5 min durch Arbeit zu keiner Steigerung der Glucoseaufnahme, teilweise sogar zu einem mittleren Efflux kam. Gerade bei den subklinischen Diabetikern (D.M.1; Tab.5, 5a) fehlte die Steigerung gänzlich und es kam ab der 10. Minute zu einem beträchtlichen Efflux.

Ein Vergleich der mittleren Glucoseaufnahme während der 20-minütigen Arbeit (Tab.19) zeigt, daß sich nur die Gruppe D.M.1+2 von N.D. signifikant unterschied, nicht aber D.M.3. Dagegen war die Glucose-Clearance als Quotient aus Umsatz und arterieller Konzentration von Glucose in beiden diabetischen Kollektiven deutlich erniedrigt (Tab.19). Während der Erholungsphase, in der die hohen Werte der Nichtdiabetiker rasch auf das Ausgangsniveau zurückkehrten, lagen keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen vor; wie die a-v-Differenz war auch der Glucose-Uptake nach Arbeit bei den Diabetikern gegenüber den Ruhewerten erhöht.

5.4.Lactat

Die arteriellen Lactatkonzentrationen (Tab.6, 6a; Abb.8) verhielten sich relativ konstant und stiegen während Arbeit bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern gleichermaßen nur leicht an. Die großen Standardabweichungen kamen nicht durch Konzentrationschwankungen innerhalb der Kurven der einzelnen Probanden zustande, sondern durch weit auseinanderliegende individuelle Lactatspiegel. Den niedrigsten Wert um 0,35 mM wies der stoffwechselgesunde Proband K. A. (Nr.8) auf, den höchsten Wert um 3,0 mM der Diabetiker H. R. (Nr.17); in beiden Fällen lagen gleichsinnige Veränderungen des arteriellen Lactat-Pyruvat-Quotienten vor (Tab.13), Pyruvat (Tab.9) blieb demnach eher im Normbereich. In den klinischen Diagnosen - Z.n. Äthanolintoxikation bei chronischem Alko-

Tab.6. Lactatkonzentration im arteriellen Blut in mM; Einzelwerte.

Nr.	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
1	0,810	0,831	0,930	0,912	0,919	0,943	0,869	0,820
2	1,551	1,567	1,656	1,764	1,767	1,736	1,638	1,570
3	0,840	0,843	0,862	0,948	0,946	1,042	0,988	0,962
4	0,617	0,673	0,947	1,068	1,071	1,070	0,952	0,829
5	0,921	0,878	0,984	1,008	1,038	1,040	1,058	0,911
6	0,764	0,730	0,866	0,804	0,801	0,824	0,777	0,730
7	1,604	1,510	1,570	1,613	1,682	1,765	1,877	1,723
8	0,354	0,333	0,319	0,337	0,378	0,378	0,370	0,366
9	1,544	1,526	1,745	1,975	2,128	2,313	2,188	1,954
10	1,112	1,109	1,084	1,074	1,088	1,039	1,043	1,026
11	0,686	0,709	0,658	0,730	0,739	0,724	0,703	0,683
12	1,627	1,570	1,621	1,778	1,765	1,872	2,056	1,991
13	0,904	0,913	1,016	1,156	1,208	1,245	1,134	1,023
14	0,650	0,674	0,833	0,872	0,931	1,016	1,019	0,947
15	0,708	0,688	0,777	0,856	0,939	0,990	1,052	0,913
16	0,699	0,694	0,718	0,730	0,750	0,805	0,742	0,750
17	3,046	2,807	2,754	2,904	2,956	2,955	2,635	2,443
18	0,853	0,887	0,912	0,903	0,926	1,008	0,960	0,901
19	0,927	0,937	0,894	0,961	0,942	0,936	0,911	0,821
20	1,328	1,340	1,416	1,418	1,433	1,411	1,332	1,278
21	1,006	1,156	1,243	1,321	1,320	1,322	1,230	1,171
22	0,553	0,585	0,649	0,683	0,789	0,918	0,904	0,767
23	0,760	0,866	0,988	0,976	1,058	1,138	1,102	0,984

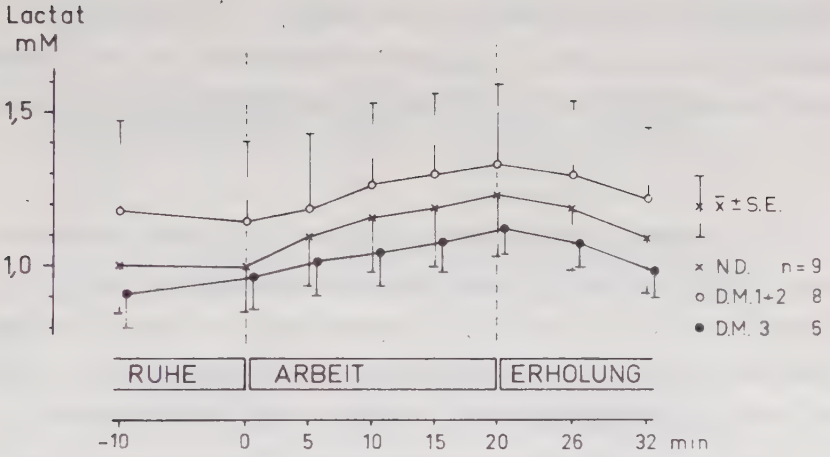
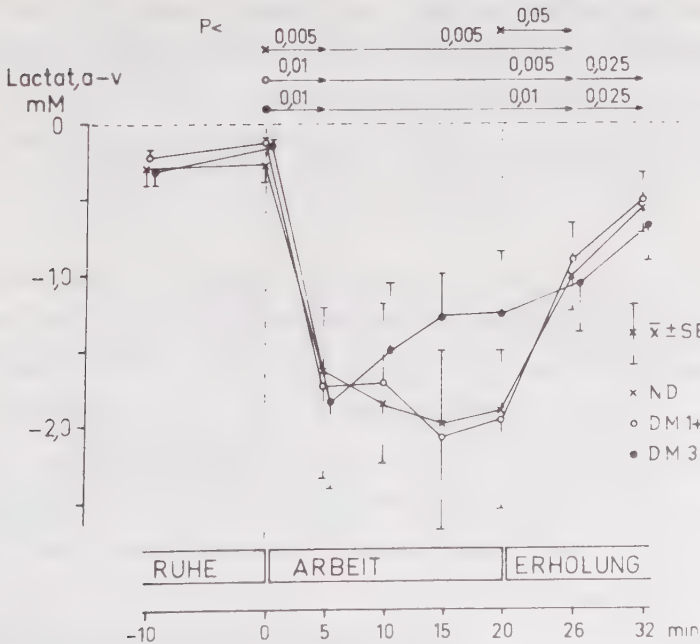


Abb.8. Lactatkonzentration im arteriellen Blut.



holismus (K. A.), Pericholezystitis (H. R.) - fanden wir keine Erklärung für diese Extremwerte; bei Herrn H. R. wurde kein maligner Prozeß gefunden. 5 von den 6 Diabetikern in D.M.3 hatten Biguanide erhalten; sie fielen nicht durch erhöhte Lactatspiegel auf.

Bei allen unseren Probanden kam keine einzige positive a-v-Differenz (Tab.7, 7a; Abb. 9) der Lactatkonzentrationen vor. Dies bedeutet, daß auch in Ruhe stets Lactat abgegeben wurde. Das Verhalten der Kurven von Nichtdiabetikern und Diabetikern wies keine signifikanten Unterschiede auf. Ausgehend von Ruhewerten um - 0,12 bis - 0,26 mM vergrößerten sich die a-v-Differenzen durch Arbeit um den Faktor 6 bis 14 auf - 1,63 bis - 1,84 mM, blieben in den Gruppen N.D. und D.M.1+2 während der Arbeitsphase recht konstant, um sich danach deutlich zu verringern. In der Gruppe D.M.3 wurden die Beträge der a-v-Differenzen noch während Arbeit kleiner, der initiale Abfall in der Erholungsphase war dadurch weniger ausgeprägt und verlief mit ähnlichen Werten wie in den Gruppen N.D. und D.M.1+2. Die Erholungswerte lagen anfangs noch in allen Gruppen deutlich über den Ruhewerten.

Aufgrund der negativen a-v-Differenzen ergaben sich auch durchwegs negative Lactatumsatzwerte (Tab.8, 8a; Abb.10); d.h. Lactat wurde bei unseren Fällen von der Unterarmmuskulatur in jeder Situation abgegeben. 5 min nach Beginn der Arbeit war die Lactatproduktion gegenüber Ruhe im Mittel um den Faktor 57 bis 110 erhöht, stieg in der Gruppe N.D. noch vorübergehend, blieb in D.M.1+2 konstant und fiel in D.M.3 bald wieder deutlich ab. Der nicht signifikante Unterschied im Kurvenverlauf von N.D. und D.M.1+2 war durchblutungsbedingt (Abb.4), denn die a-v-Differenzen dieser beiden Gruppen verhielten sich ähnlich (Abb.9); die frühzeitige Verminderung der

Tab.7. Arteriovenöse Differenz der Lactatkonzentration in mM; Einzelwerte.

Nr.	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
1	-0,253	-0,187	-0,412	-0,745	-0,289	-0,980	-0,428	-0,241
2	-0,051	-0,060	-0,855	-2,285	-2,159	-1,305	-0,453	-0,250
3	-0,111	-0,080	-3,158	-2,932	-3,297	-3,324	-2,310	-1,060
4	-0,339	-0,237	-4,070	-2,682	-3,136	-2,446	-1,179	-0,653
5	-0,197	-0,203	-0,978	-0,674	-0,672	-0,384	-0,322	-0,273
6	-0,220	-0,284	-1,011	-0,938	-0,856	-0,740	-0,480	-0,181
7	-0,272	-0,092	-0,597	-0,819	-1,095	-2,214	-0,899	-0,458
8	-1,102	-1,120	-1,348	-1,608	-1,634	-1,634	-1,804	-1,535
9	-0,110	-0,098	-2,240	-3,942	-4,735	-4,083	-1,249	-0,387
10	-0,220	-0,163	-0,222	-0,318	-0,241	-0,179	-0,218	-0,161
11	-0,073	-0,043	-0,267	-0,578	-0,787	-0,670	-0,388	-0,102
12	-0,181	-0,124	-0,652	-0,814	-3,058	-3,953	-1,854	-1,548
13	-0,398	-0,123	-4,068	-3,689	-4,146	-2,443	-0,968	-0,522
14	-0,123	-0,078	-4,508	-3,788	-4,027	-3,764	-1,337	-0,886
15	-0,158	-0,146	-1,655	-2,808	-3,132	-3,499	-1,780	-0,780
16	-0,202	-0,166	-0,603	-0,542	-0,236	-0,230	-0,158	-0,125
17	-0,285	-0,128	-1,860	-1,132	-0,900	-0,900	-0,470	-0,200
18	-0,370	-0,173	-0,978	-0,825	-0,707	-1,080	-0,641	-0,211
19	-0,091	-0,036	-0,598	-0,240	-0,510	-0,040	-0,186	-0,183
20	-0,242	-0,201	-3,512	-2,593	-0,811	-0,159	-0,285	-0,255
21	-0,706	-0,247	-3,428	-2,870	-2,270	-1,975	-1,540	-1,196
22	-0,219	-0,059	-0,420	-0,694	-1,511	-1,996	-1,435	-0,825
23	-0,222	-0,115	-2,098	-1,789	-1,869	-2,312	-2,195	-1,362

Tab. 6a. Lactatkonzentration im arteriellen Blut in mM; Mittelwerte.

	n		-10	0	5	10	15	20	26	32 min
N.D.	9	$\bar{x}$	1,001	0,988	1,098	1,159	1,192	1,235	1,191	1,096
		S.D.	0,454	0,440	0,466	0,522	0,552	0,590	0,584	0,527
		S.E.	0,151	0,147	0,155	0,174	0,184	0,197	0,195	0,176
D.M. 1+2	8	$\bar{x}$	1,179	1,146	1,183	1,263	1,297	1,331	1,298	1,222
		S.D.	0,823	0,739	0,705	0,746	0,746	0,745	0,682	0,637
		S.E.	0,291	0,261	0,249	0,264	0,264	0,263	0,241	0,225
D.M. 1	4	$\bar{x}$	1,082	1,075	1,095	1,185	1,200	1,220	1,234	1,181
		$\bar{x}$	1,276	1,216	1,271	1,341	1,394	1,442	1,362	1,263
		S.D.	0,905	0,962	1,017	1,044	1,078	1,122	1,073	0,987
D.M. 3	6	S.D.	0,260	0,260	0,273	0,275	0,249	0,206	0,179	0,201
		S.E.	0,106	0,106	0,111	0,112	0,102	0,084	0,073	0,082

Tab. 7a. Arteriovenöse Differenz der Lactatkonzentration in mM; Mittelwerte.

	n		-10	0	5	10	15	20	26	32 min
N.D.	9	$\bar{x}$	- 0,295	- 0,262	- 1,630	- 1,847	- 1,986	- 1,901	- 1,014	- 0,560
		S.D.	0,316	0,331	1,260	1,172	1,476	1,230	0,691	0,457
		S.E.	0,105	0,110	0,420	0,391	0,492	0,410	0,230	0,152
D.M. 1+2	8	$\bar{x}$	- 0,205	- 0,121	- 1,729	- 1,709	- 2,066	- 1,955	- 0,897	- 0,501
		S.D.	0,100	0,041	1,693	1,472	1,689	1,638	0,691	0,509
		S.E.	0,035	0,015	0,598	0,520	0,597	0,579	0,244	0,180
D.M. 1	4	$\bar{x}$	- 0,218	- 0,113	- 1,302	- 1,350	- 2,058	- 1,811	- 0,857	- 0,583
		$\bar{x}$	- 0,192	- 0,130	- 2,157	- 2,068	- 2,074	- 2,098	- 0,936	- 0,498
		S.D.	- 0,308	- 0,139	- 1,839	- 1,502	- 1,280	- 1,260	- 1,047	- 0,672
D.M. 3	6	S.D.	0,214	0,082	1,392	1,081	0,710	0,989	0,800	0,529
		S.E.	0,087	0,034	0,568	0,441	0,290	0,404	0,326	0,216

Tab.8. Lactatumsatz in $\mu\text{Mol/min.100g}$; Einzelwerte

Nr.	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
1	- 0,387	- 0,338	- 4,783	- 6,400	- 1,248	- 7,232	- 1,370	- 0,480
2	- 0,082	- 0,088	- 31,498	- 47,391	- 23,533	- 7,778	- 0,770	- 0,218
3	- 0,072	- 0,103	- 36,570	- 45,427	- 39,696	- 46,702	- 2,518	- 1,336
4	- 0,624	- 0,337	- 15,588	- 48,303	- 80,752	- 9,882	- 2,488	- 0,921
5	- 0,362	- 0,142	- 22,328	- 5,271	- 5,289	- 1,682	- 0,557	- 0,276
6	- 0,139	- 0,145	- 24,497	- 7,673	- 7,584	- 3,175	- 1,032	- 0,586
7	- 0,286	- 0,324	- 1,809	- 4,103	- 6,012	- 11,026	- 3,371	- 1,301
8	- 2,028	- 3,114	- 7,158	- 47,870	- 18,383	- 18,383	- 14,486	- 4,943
9	- 0,614	- 0,155	- 24,976	- 68,985	- 46,592	- 78,271	- 1,874	- 0,511
10	- 0,717	- 0,292	- 2,211	- 2,274	- 1,118	- 1,505	- 1,155	- 1,022
11	- 0,170	- 0,043	- 0,972	- 4,994	- 10,050	- 2,747	- 0,501	- 0,185
12	- 0,366	- 0,169	- 11,006	- 14,245	- 52,751	- 48,424	- 3,207	- 1,920
13	- 0,704	- 0,219	- 21,032	- 15,531	- 21,518	- 13,168	- 1,791	- 1,013
14	- 0,295	- 0,146	- 84,164	- 46,024	- 43,733	- 26,273	- 1,992	- 1,923
15	- 0,073	- 0,228	- 28,069	- 24,205	- 31,946	- 69,980	- 6,105	- 1,459
16	- 0,329	- 0,345	- 18,446	- 4,688	- 1,489	- 0,373	- 0,119	- 0,204
17	- 0,653	- 0,246	- 20,553	- 16,278	- 8,208	- 8,046	- 1,269	- 0,458
18	- 0,718	- 0,427	- 13,848	- 4,975	- 3,804	- 3,596	- 0,981	- 0,544
19	- 0,166	- 0,043	- 6,590	- 1,457	- 3,106	- 0,124	- 0,253	- 0,165
20	- 0,223	- 0,306	- 53,031	- 11,591	- 2,774	- 0,169	- 0,239	- 0,179
21	- 3,001	- 0,835	- 21,288	- 11,078	- 14,369	- 17,499	- 3,865	- 4,581
22	- 0,458	- 0,139	- 6,838	- 3,991	- 9,746	- 10,978	- 1,349	- 0,528
23	- 0,488	- 0,189	- 83,354	- 44,582	- 7,308	- 6,381	- 3,007	- 2,097

Lactatabgabe nach der Arbeit ist rechnerisch mehr durch den Durchblutungsabfall bedingt, die a-v-Differenzen kehrten langsamer auf Ruhewerte zurück, wie es für eine Diffusion des Lactat aus dem Gewebe nach einem Konzentrationsgradienten auch zu erwarten war.

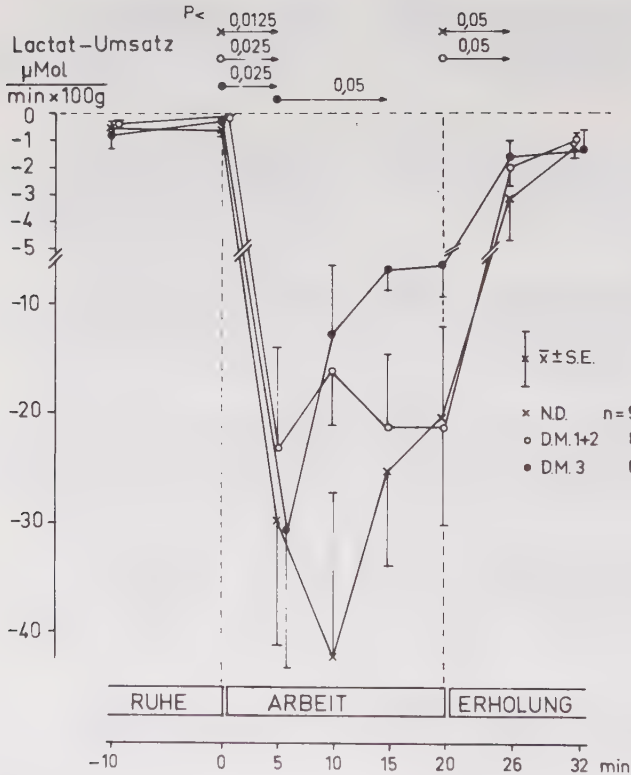


Abb.10. Lactatumsatz.

Pyruvat

Die arteriellen Pyruvatspiegel (Tab.9, 9a; Abb. 11) lagen eine Zehnerpotenz niedriger als die des Lactat, die Spannweite war mit

Tab.9. Pyruvatkonzentration im arteriellen Blut in mM; Einzelwerte

Nr.	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
1	0,0643	0,0609	0,0720	0,0730	0,0693	0,0765	0,0749	0,0730
2	0,1297	0,1344	0,1421	0,1513	0,1508	0,1575	0,1715	0,1518
3	0,0625	0,0757	0,0780	0,0685	0,0569	0,0685	0,0786	0,0794
4	0,0585	0,0601	0,0675	0,0786	0,0780	0,0765	0,0838	0,0819
5	0,0767	0,0788	0,0799	0,0812	0,0783	0,0830	0,0807	0,0765
6	0,0772	0,0712	0,0638	0,0728	0,0736	0,0672	0,0784	0,0678
7	0,1454	0,1273	0,1252	0,1334	0,1400	0,1503	0,1750	0,1627
8	0,1202	0,1202	0,1998	0,1729	0,1819	0,1819	0,2698	0,2473
9	0,0765	0,0680	0,0791	0,0854	0,0912	0,1134	0,1128	0,1402
10	0,0646	0,0654	0,0664	0,0612	0,0659	0,0633	0,0630	0,0664
11	0,0712	0,0717	0,0530	0,0477	0,0635	0,0606	0,0722	0,0509
12	0,1593	0,1677	0,1714	0,1461	0,1513	0,1424	0,1914	0,1940
13	0,0791	0,0733	0,0817	0,0859	0,0823	0,0923	0,0854	0,0812
14	0,0625	0,0651	0,0643	0,0720	0,0522	0,0788	0,0783	0,0696
15	0,0535	0,0554	0,0707	0,0807	0,0849	0,0772	0,0907	0,0844
16	0,0796	0,0654	0,0643	0,0712	0,0464	0,0606	0,0696	0,0440
17	0,1418	0,1698	0,1624	0,1577	0,1719	0,1682	0,1619	0,1629
18	0,0580	0,0569	0,0546	0,0606	0,0606	0,0646	0,0656	0,0622
19	0,0667	0,0668	0,0556	0,0627	0,0641	0,0617	0,0620	0,0538
20	0,1513	0,1555	0,1650	0,1685	0,1685	0,1611	0,1476	0,1186
21	0,0751	0,0862	0,1097	0,1083	0,1093	0,0941	0,0902	0,0900
22	0,0654	0,0767	0,0704	0,0775	0,0823	0,0794	0,0865	0,0851
23	0,0427	0,0369	0,0496	0,0464	0,0443	0,0485	0,0533	0,0527

Tab. 8a. Lactatumsatz in $\mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100\text{g}$; Mittelwerte.

	n		-10	0	5	10	15	20	26	32 min
N.D.	9	$\bar{x}$	-	0,527	-29,912	-42,380	-25,454	-20,459	-3,163	-
		S.D.	0,605	0,975	34,346	45,769	26,103	25,552	4,345	1,175
D.M. 1+2	8	S.E.	0,202	0,325	11,449	15,256	8,701	8,517	1,448	0,490
		$\bar{x}$	-	0,413	-23,307	-16,030	-21,352	-21,315	-2,017	-
D.M. 1	4	S.D.	0,249	0,092	26,343	14,191	19,652	25,484	1,904	0,707
		S.E.	0,088	0,033	9,314	5,017	6,948	9,010	0,673	0,250
D.M. 2	4	$\bar{x}$	-	0,489	-8,805	-9,261	-21,359	-16,461	-1,664	-
		$\bar{x}$	-	0,338	-37,808	-22,799	-21,344	-26,168	-2,371	-
D.M. 3	6	$\bar{x}$	-	0,842	-30,825	-12,946	-6,851	-6,458	-1,616	-
		S.D.	1,076	0,284	30,965	16,012	4,584	6,785	1,498	1,738
		S.E.	0,439	0,116	12,642	6,537	1,871	2,770	0,612	0,709

Tab. 9a. Pyruvatkonzentration im arteriellen Blut in mM; Mittelwerte.

	n		-10	0	5	10	15	20	26	32 min
N.D.	9	$\bar{x}$	0,0912	0,0885	0,1008	0,1019	0,1022	0,1083	0,1250	0,1200
		S.D.	0,0300	0,0282	0,0447	0,0374	0,0424	0,0424	0,0670	0,0600
D.M. 1+2	8	S.E.	0,0100	0,0094	0,0149	0,0124	0,0141	0,0141	0,0223	0,0200
		$\bar{x}$	0,0889	0,0917	0,0917	0,0903	0,0910	0,0929	0,1015	0,0941
D.M. 1	4	S.D.	0,0387	0,0469	0,0458	0,0387	0,0447	0,0400	0,0469	0,0538
		S.E.	0,0136	0,0165	0,0161	0,0136	0,0158	0,0141	0,0165	0,0190
D.M. 2	4	$\bar{x}$	0,0935	0,0945	0,0931	0,0852	0,0907	0,0896	0,1030	0,0981
		$\bar{x}$	0,0843	0,0889	0,0904	0,0954	0,0913	0,0962	0,1001	0,0902
D.M. 3	6	$\bar{x}$	0,0765	0,0798	0,0841	0,0873	0,0881	0,0849	0,0842	0,0770
		S.D.	0,0374	0,0400	0,0447	0,0435	0,0435	0,0400	0,0331	0,0244
		S.E.	0,0152	0,0163	0,0182	0,0177	0,0177	0,0163	0,0135	0,0099

0,04 bis 0,16 mM hier kleiner. Im Verhalten der mittleren arteriellen Pyruvatkonzentrationen ergaben sich wie beim Lactat keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auffällig war lediglich ein leichter Anstieg während Arbeit in der nicht-diabetischen Gruppe, der mit Eintritt der Erholungsphase erneut erfolgte. Wir konnten eine positive Korrelation ($2P < 0,05$) zwischen mittleren arteriellen Insulin- und Pyruvatkonzentrationen während Arbeit nachweisen (Tab.19; Abb. 21). Insgesamt wiesen die Diabetiker niedrigere Pyruvatspiegel auf (Tab.19).

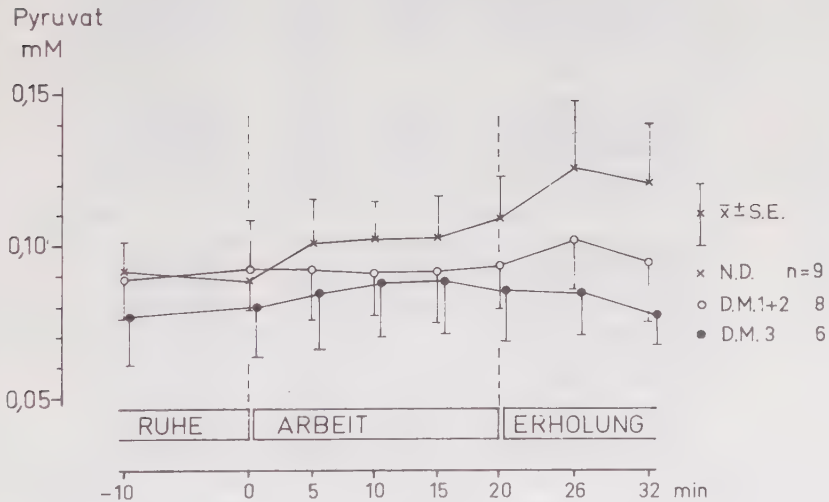


Abb.11. Pyruvatkonzentration im arteriellen Blut.

Die arteriovenösen Differenzen der Pyruvatkonzentration (Tab.10, 10a; Abb.12) verhielten sich in den drei Gruppen sehr ähnlich, die Beträge waren bei den Diabetikern der Gruppe D.M.3 während Ruhe und Erholung etwas höher. Ausgehend von mittleren Ruhewerten um - 0,05 mM löste Arbeit eine Erhöhung der Differenzbeträge auf etwa - 0,30 mM aus. Im Gegensatz zum Lactatverhalten erfolgte in

Tab. 10. Arteriovenöse Differenz der Pyruvatkonzentration in mM; Einzelwerte

Nr.	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
1	-0,0235	-0,0258	-0,0384	-0,0462	-0,0425	-0,0587	-0,0440	-0,0245
2	+0,0026	+0,0110	-0,0314	-0,0422	-0,0277	-0,0052	-0,0162	-0,0114
3	-0,0063	+0,0195	-0,0238	-0,0298	-0,0351	-0,0409	-0,0968	-0,0400
4	+0,0042	-0,0048	-0,0190	-0,0121	-0,0248	-0,0247	-0,0578	-0,0151
5	-0,0193	-0,0193	-0,0427	-0,0245	-0,0393	-0,0293	-0,0551	-0,0250
6	-0,0012	-0,0213	-0,0638	-0,0667	-0,0445	-0,0562	-0,0766	-0,0263
7	+0,0331	-0,0345	-0,0203	-0,0364	-0,0335	-0,0688	-0,0525	-0,0121
8	-0,0369	-0,0396	+0,0411	+0,0100	+0,0221	+0,0221	+0,0632	+0,0723
9	-0,0042	-0,0137	-0,0443	-0,0585	-0,0338	-0,0258	-0,0918	-0,1102
10	-0,0113	-0,0219	-0,0359	-0,0385	-0,0316	-0,0350	-0,0356	-0,0219
11	+0,0124	+0,0374	-0,0266	-0,0309	-0,0172	-0,0209	-0,0304	-0,0082
12	+0,0032	+0,0037	+0,0042	+0,0042	-0,0137	-0,0385	-0,0511	-0,0580
13	-0,0216	-0,0126	-0,0675	-0,0443	-0,0453	-0,0532	-0,0522	-0,0243
14	-0,0066	+0,0039	-0,0604	-0,0353	-0,0443	-0,0411	-0,0456	-0,0938
15	-0,0140	+0,0081	-0,0561	-0,0553	-0,0509	-0,0491	-0,0807	-0,0609
16	-0,0132	0	-0,0169	+0,0053	-0,0221	-0,0127	-0,0132	-0,0056
17	+0,0116	+0,0227	+0,0058	-0,0216	-0,0174	-0,0232	-0,0406	-0,0095
18	-0,0185	-0,0132	-0,0519	-0,0754	-0,0504	-0,0659	-0,0599	-0,0183
19	-0,0045	-0,0081	-0,0306	-0,0288	-0,0398	-0,0072	-0,0237	-0,0193
20	+0,0029	-0,0037	+0,0068	-0,0015	-0,0258	+0,0090	+0,0013	-0,0398
21	(-0,0981)	-0,0475	-0,0337	-0,0196	-0,0265	-0,0480	-0,0711	-0,0766
22	-0,0190	-0,0029	-0,0195	-0,0274	-0,0350	-0,0463	-0,0793	-0,0475
23	-0,0111	-0,0116	-0,0438	-0,0486	-0,0353	-0,0580	-0,0870	-0,0807

der Erholungsphase nochmals ein Anstieg bis fast 0,50 mM;
außerdem wurden durchaus positive Einzelwerte beobachtet.

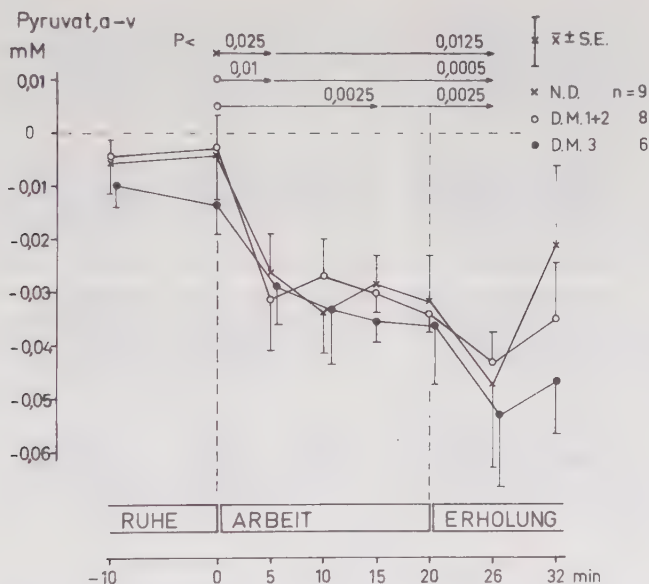


Abb.12. Arteriovenöse Differenz der Pyruvatkonzentration.

Die Ruhewerte des Pyruvatumsatzes (Tab.11, 11a; Abb.13) waren zum Teil positiv, was einer Pyruvataufnahme gleichkommt. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestanden nicht. Die Pyruvatabgabe stieg bei Arbeit auf 0,4 bis 0,6 $\mu\text{Mol/min} \cdot 100\text{g}$ an und ging noch während der Arbeitsphase etwas zurück. In der Erholungsphase wurde der Anstieg der a-v-Differenz durch die relativ stärkere Abnahme der Durchblutung überlagert, so daß eine Verminderung des Pyruvat-Release resultierte; die Nichtdiabetiker kehrten dabei schneller zu den Ausgangswerten zurück.

Tab. 11. Pyruvatumsatz in $\mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100\text{g}$; Einzelwerte.

Nr.	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
1	-0,0360	-0,0467	-0,4458	-0,3969	-0,1836	-0,4332	-0,1408	-0,0488
2	+0,0042	+0,0162	-1,1568	-0,8752	-0,3019	-0,0310	-0,0275	-0,0099
3	+0,0039	+0,0252	-0,2756	-1,4781	-0,4226	-0,5746	-0,1055	-0,0504
4	+0,0077	-0,0068	-0,5396	-0,2179	-0,6386	-0,0998	-0,1220	-0,0213
5	-0,0355	-0,0135	-0,9748	-0,1916	-0,3093	-0,1283	-0,0953	-0,0253
6	-0,0008	-0,0109	-1,5459	-0,5456	-0,3943	-0,2411	-0,1647	-0,0852
7	+0,0348	+0,1918	-0,0615	-0,1824	-0,1839	-0,3426	-0,1969	-0,0344
8	-0,0679	-0,1101	+0,2182	+0,2977	+0,2486	+0,2486	+0,5075	+0,2328
9	-0,0234	-0,0216	-0,4939	-1,0238	-0,3326	-0,4946	-0,1377	-0,1455
10	-0,0368	-0,0392	-0,3576	-0,2753	-0,1466	-0,2944	-0,1887	-0,1391
11	+0,0289	+0,0374	-0,0968	-0,2670	-0,2196	-0,0857	-0,0392	-0,0148
12	+0,0065	+0,0050	+0,0709	+0,0789	-0,2363	-0,4716	-0,0884	-0,0719
13	-0,0382	-0,0224	-0,3490	-0,1865	-0,2351	-0,2867	-0,0966	-0,0471
14	-0,0158	+0,0073	-1,1277	-0,4289	-0,4811	-0,2869	-0,0679	-0,2035
15	-0,0066	-0,0126	-0,9515	-0,4767	-0,5192	-0,9820	-0,2768	-0,1139
16	-0,0215	0	-0,5170	+0,0458	-0,1395	-0,0206	-0,0099	-0,0091
17	+0,0266	+0,0436	+0,0641	-0,3106	-0,1587	-0,2074	-0,1096	-0,0218
18	-0,0359	-0,0326	-0,7349	-0,4547	-0,2712	-0,2194	-0,0916	-0,0472
19	-0,0082	-0,0096	-0,3372	-0,1748	-0,2424	-0,0223	-0,0322	-0,0174
20	+0,0027	+0,0058	+0,1027	-0,0067	-0,0882	+0,0095	+0,0011	-0,0279
21	(-0,4169)	-0,1606	-0,2093	-0,0757	-0,1677	-0,4253	-0,1785	-0,2934
22	-0,0397	-0,0068	-0,3175	-0,1576	-0,2258	-0,2547	-0,0745	-0,0304
23	-0,0244	-0,0190	-1,7400	-1,2111	-0,1380	-0,1601	-0,1192	-0,1243

Tab. 10a. Arteriovenöse Differenz der Pyruvatkonzentration in mM; Mittelwerte.

	n	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
N.D.	9	$\bar{x}$	-0,0057	-0,0043	-0,0269	-0,0340	-0,0287	-0,0319	-0,0475
		S.D. S.E.	0,0173 0,0057	0,0264 0,0088	0,0264 0,0080	0,0223 0,0074	0,0173 0,0057	0,0264 0,0088	0,0469 0,0156
D.M. 1+2	8	$\bar{x}$	-0,0049	0,0031	-0,0316	-0,0270	-0,0303	-0,0342	-0,0436
		S.D. S.E.	0,0100 0,0035	0,0173 0,0061	0,0264 0,0093	0,0200 0,0070	0,0100 0,0035	0,0173 0,0061	0,0300 0,0106
D.M. 1	4	$\bar{x}$	-0,0043	0,0016	-0,0314	-0,0273	-0,0269	-0,0369	-0,0423
		S.D. S.E.	0,0055 0,0046	0,0046 0,0046	0,0319 0,0093	0,0267 0,0070	0,0336 0,0091	-0,0315	-0,0450
D.M. 3	6	$\bar{x}$	-0,0100	-0,0132	-0,0287	-0,0335	-0,0354	-0,0360	-0,0532
		S.D. S.E.	0,0094 0,0042	0,0141 0,0057	0,0173 0,0070	0,0244 0,0099	0,0091 0,0037	0,0282 0,0115	0,0331 0,0135

Tab. 11a. Pyruvatumsatz in $\mu\text{Vol}/\text{min} \cdot 100\text{g}$; Mittelwerte.

	n	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
N.D.	9	$\bar{x}$	-0,0134	0,0026	-0,5861	-0,5126	-0,2798	-0,2329	-0,0536
		S.D. S.E.	0,0282 0,0094	0,0806 0,0268	0,5529 0,1843	0,5355 0,1785	0,2406 0,0802	0,2594 0,0864	0,2154 0,0718
D.M. 1+2	8	$\bar{x}$	-0,0071	0,0023	-0,4080	-0,2275	-0,2670	-0,3294	-0,1096
		S.D. S.E.	0,0244 0,0086	0,0264 0,0093	0,4439 0,1569	0,2009 0,0710	0,1489 0,0526	0,2976 0,1052	0,0854 0,0301
D.M. 1	4	$\bar{x}$	-0,0099	-0,0048	-0,1831	-0,1624	-0,2094	-0,2846	-0,1032
		S.D. S.E.	0,0043 0,0043	0,0254 0,0254	0,6330 0,1979	0,2926 0,0942	0,3246 0,1015	0,3742 0,1160	0,1160 0,0370
D.M. 3	6	$\bar{x}$	-0,0211	-0,0371	-0,5393	-0,3467	-0,1888	-0,1787	-0,0824
		S.D. S.E.	0,0181 0,0081	0,0608 0,0248	0,6466 0,2639	0,4501 0,1837	0,0692 0,0282	0,1600 0,0653	0,0632 0,0258

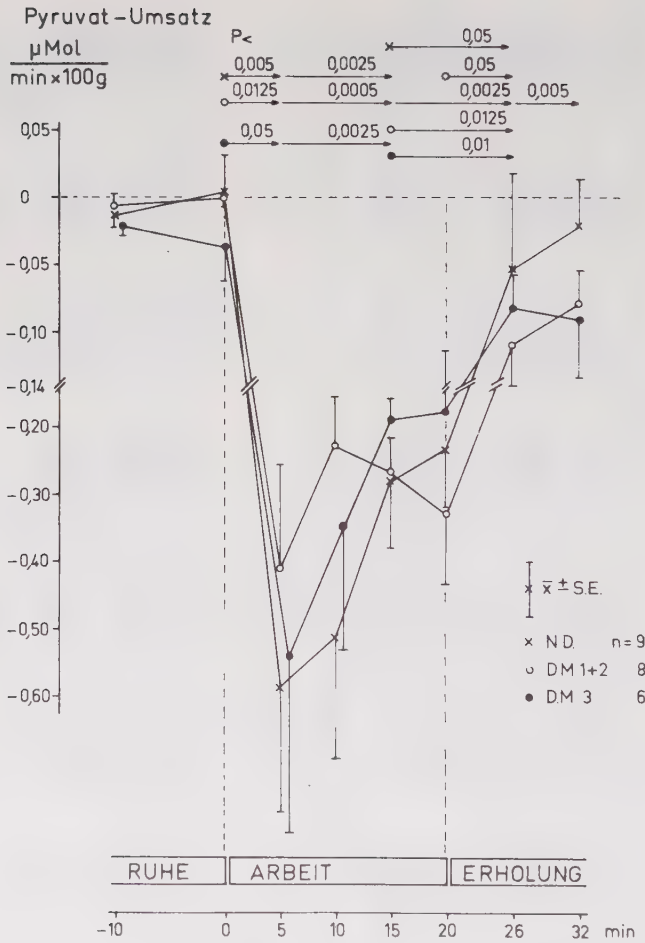


Abb.13. Pyruvatumsatz.

3.6. Lactat-Pyruvat-Quotient

Der Lactat-Pyruvat-Quotient (Tab. 12, 12a, 13, 13a; Abb. 14) im arteriellen Blut betrug im Mittel 11 bis 13; er stieg bei Arbeit leicht an. Der Quotient im Venenblut lag in Ruhe mit Werten um 14 etwas höher und wurde durch Muskularbeit fast verdoppelt; d.h. Lactat stieg relativ höher als Pyruvat. Hier gab es individuelle Unterschiede, teilweise wurde der Quotient auch nicht erhöht; dennoch ergaben sich ähnliche Summenkurven, vor allem in den Gruppen N.D. und D.M.1+2. In D.M.3 fielen die venösen Mittelwerte noch während Arbeit. Besonders auffällig war der abrupte Abfall auf Ausgangswerte in den Gruppen N.D. und D.M.1+2 nach Beendigung der Arbeitsphase; die Ursache dafür war die Verringerung der venösen Lactatkonzentration bei steigenden Pyruvatwerten in der Erholungsphase, ersichtlich aus dem entsprechenden Verhalten der a-v-Differenzen (Abb. 9, 12).

3.7. Kohlenhydratbilanz

Um uns einen Überblick über das quantitative Ausmaß der Glucoseaufnahme und der C_3 -Körperproduktion zu verschaffen, stellten wir eine Kohlenhydratbilanz auf der Basis von Glucoseäquivalenten auf (Tab. 14, 14a; Abb. 15). Geht man von der Voraussetzung aus, daß 1 Mol Glucose reversibel zu 2 Mol Lactat bzw. Pyruvat abgebaut werden kann, so gilt für den Kohlenhydratumsatz in $\mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100\text{g}$ folgende Formel:

$$\text{Kohlenhydrat-Umsatz} = \frac{\text{Lactat-} + \text{Pyruvat-Umsatz}}{2} + \text{Glucose-Umsatz},$$

wobei Substratabgaben aus dem Gewebe als negative Umsätze in die Formel eingesetzt werden.

Tab.12. Arterieller Lactat-Pyruvat-Quotient; Einzelwerte.

Nr.	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
1	12,60	13,65	12,92	12,49	13,26	12,33	11,60	11,23
2	11,96	11,66	11,65	11,66	11,72	11,02	9,55	10,34
3	13,44	11,20	11,05	13,84	16,63	15,21	12,57	12,12
4	9,01	11,14	14,03	13,59	13,73	13,99	11,36	10,12
5	12,01	11,14	12,32	12,41	13,26	12,53	13,11	11,91
6	9,90	10,25	13,57	12,60	10,88	12,26	9,91	10,77
7	11,03	11,86	12,54	12,09	12,01	11,74	10,73	10,59
8	2,95	2,77	1,60	1,95	2,08	2,08	1,37	1,48
9	20,18	22,44	22,06	23,13	23,33	20,40	19,40	13,94
10	17,21	12,70	16,33	17,55	16,51	16,41	16,56	15,45
11	9,63	9,89	12,42	15,30	11,64	11,95	9,74	13,42
12	10,21	9,36	9,46	12,17	11,67	13,15	10,74	10,26
13	11,43	12,46	12,44	8,88	14,68	13,49	13,28	12,60
14	10,40	10,35	12,95	12,11	14,97	12,89	13,01	13,61
15	13,23	12,42	10,99	10,61	11,06	12,82	11,60	10,82
16	8,78	10,61	11,17	10,25	16,16	13,28	10,66	17,05
17	21,48	16,53	16,96	18,41	17,20	17,57	16,28	15,00
18	14,71	15,59	16,70	14,90	15,28	15,60	14,63	14,49
19	13,90	13,95	16,08	15,33	14,70	15,17	14,69	15,26
20	8,78	8,62	8,58	8,42	8,50	8,76	9,02	10,78
21	13,40	13,41	11,33	12,20	12,08	14,05	13,64	13,01
22	8,46	7,63	9,22	8,81	9,59	11,56	10,45	9,01
23	17,80	23,47	19,92	21,03	23,88	23,46	20,68	18,67

Tab. 13. Venöser Lactat-Pyruvat-Quotient; Einzelwerte.

Nr.	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
1	12,11	11,74	12,16	13,90	10,81	14,22	10,91	10,88
2	12,60	13,18	14,47	20,93	21,99	18,69	11,14	11,15
3	13,82	16,42	39,49	39,47	46,12	39,91	18,80	16,93
4	14,87	14,02	58,00	41,35	40,92	34,74	15,05	15,28
5	11,65	11,02	16,00	15,91	14,54	12,68	10,16	11,67
6	12,55	10,96	14,71	12,49	14,03	12,67	8,11	9,68
7	16,71	22,01	14,89	14,32	16,01	18,16	12,20	12,48
8	9,27	9,09	10,50	11,94	12,59	12,59	10,54	10,86
9	20,50	19,88	32,29	41,12	54,90	45,95	16,80	9,35
10	17,55	14,57	12,77	13,96	13,63	12,39	12,79	13,44
11	12,91	21,92	11,62	16,64	18,91	17,10	10,63	13,28
12	11,58	10,34	13,59	18,27	29,23	32,20	16,12	14,04
13	12,93	12,06	34,08	37,21	41,96	25,35	15,28	14,64
14	11,19	12,29	42,83	43,43	46,55	39,87	19,02	11,22
15	12,83	13,13	19,18	26,94	29,98	35,54	16,52	11,65
16	9,71	13,15	16,27	19,30	14,39	14,12	15,96	17,64
17	25,58	19,95	29,46	22,51	20,37	20,14	15,33	15,33
18	15,99	15,12	17,75	13,71	14,71	16,00	12,76	13,81
19	14,30	12,92	17,31	13,13	13,97	14,17	12,80	13,73
20	10,58	10,15	31,15	23,59	11,55	10,32	11,05	9,68
21	9,88	10,49	32,57	32,77	26,44	23,20	17,17	14,21
22	9,15	8,09	11,89	13,13	19,61	23,18	14,11	12,01
23	18,25	20,23	33,04	29,11	36,77	32,39	23,50	17,59

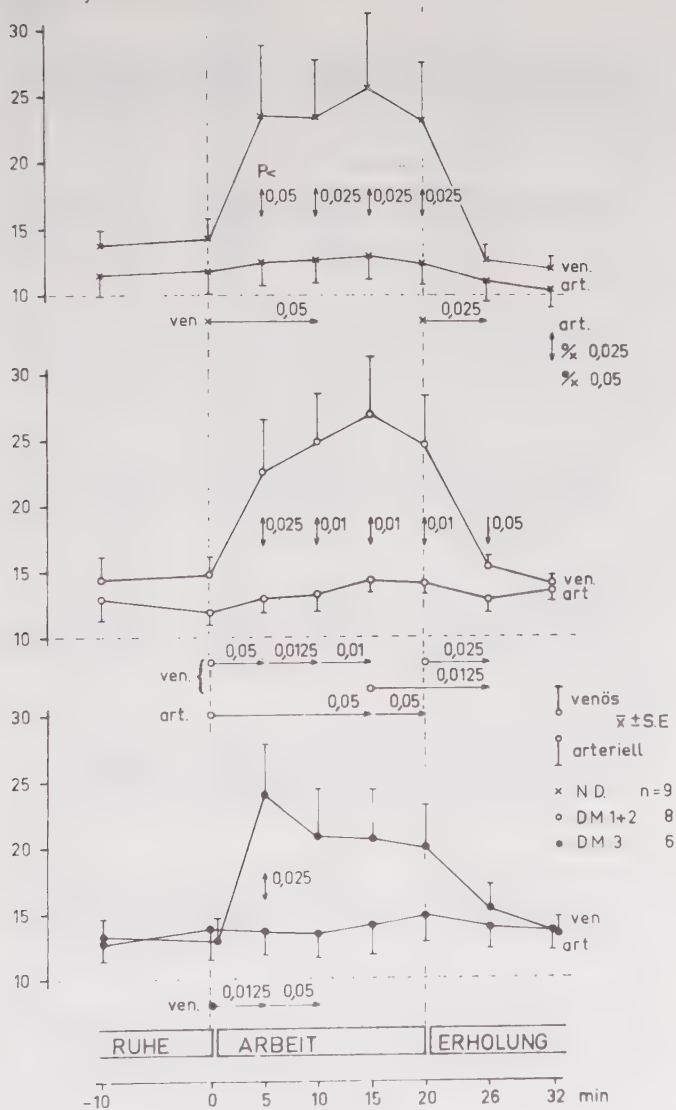
Tab. 12a. Arterieller Lactat-Pyruvat-Quotient; Mittelwerte.

	n	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
N.D.	9	11,45	11,79	12,42	12,64	12,99	12,40	11,07	10,28
		4,51	5,02	5,20	5,34	5,56	4,79	4,66	3,50
		1,50	1,67	1,73	1,78	1,85	1,60	1,55	1,17
D.M. 1+2	8	12,80	11,79	12,84	13,16	14,24	13,95	12,73	13,53
		4,40	2,30	2,60	3,52	2,44	1,96	2,57	2,30
		1,56	0,81	0,92	1,24	0,86	0,69	0,91	0,81
D.M. 1	4	12,12	11,10	12,66	13,48	13,63	13,75	12,58	12,93
		13,47	12,48	13,02	12,85	14,85	14,14	12,89	14,12
		12,84	13,78	13,64	13,45	14,01	14,77	13,85	13,54
D.M. 3	6	3,61	5,69	4,59	4,72	5,53	4,97	4,07	3,42
		1,47	2,32	1,87	1,93	2,26	2,03	1,66	1,40

Tab. 13a. Venöser Lactat-Pyruvat-Quotient; Mittelwerte.

	n	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
N.D.	9	13,79	14,26	23,61	23,49	25,77	23,29	12,63	12,03
		3,27	4,36	16,24	13,13	16,82	13,18	3,49	2,53
		1,09	1,45	5,41	4,38	5,61	4,39	1,16	0,84
D.M. 1+2	8	14,29	14,68	22,48	24,78	26,88	24,59	15,21	13,91
		5,10	4,08	11,58	10,47	12,35	10,33	2,52	2,05
		1,80	1,44	4,09	3,70	4,36	3,65	0,89	0,73
D.M. 1	4	13,74	14,72	18,02	21,52	25,93	21,76	13,71	13,85
		14,83	14,63	26,94	28,05	27,82	27,42	16,71	13,96
D.M. 3	6	13,03	12,83	23,95	20,74	20,51	19,88	15,23	13,51
		3,70	4,36	9,35	8,98	9,56	7,97	4,54	2,62
		1,51	1,78	3,82	3,67	3,90	3,25	1,85	1,07

Lactat-Pyruvat-Quotient



bb.14. Arterieller und venöser Lactat-Pyruvat-Quotient.

Tab. 14. Kohlenhydratbilanz in $\mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100\text{g}$; Einzelwerte.

Nr.	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
1	+ 0,229	+ 0,171	+ 0,531	- 3,193	- 0,211	- 2,350	- 0,318	+ 0,368
2	+ 0,425	+ 0,633	- 9,071	- 20,379	- 11,482	- 2,790	- 0,086	+ 0,216
3	+ 0,110	+ 0,518	- 18,307	- 59,173	- 17,098	- 16,431	- 1,045	+ 0,489
4	- 0,093	+ 0,306	- 60,166	- 18,534	- 31,117	- 3,924	- 0,210	+ 0,275
5	+ 0,780	- 0,043	- 11,515	- 1,113	- 0,454	- 0,025	- 0,345	+ 0,285
6	+ 0,107	+ 0,132	- 10,357	- 2,106	- 2,155	- 0,687	- 0,066	+ 3,623
7	+ 0,071	+ 0,040	- 0,794	- 1,908	- 3,043	- 5,018	- 1,945	+ 0,008
8	- 1,295	- 1,381	- 3,661	- 17,802	- 4,094	- 4,094	- 6,476	- 2,130
9	+ 1,176	+ 0,483	- 11,720	- 33,587	- 22,208	- 32,961	- 0,835	+ 0,010
10	- 0,159	+ 0,750	- 0,687	- 1,926	- 0,819	- 1,389	+ 0,112	- 0,435
11	+ 0,295	+ 0,231	- 0,499	- 2,942	- 5,339	- 1,348	+ 0,486	+ 0,615
12	- 0,012	- 0,060	- 5,012	- 8,605	- 29,961	- 26,420	- 1,416	- 1,008
13	- 0,424	- 0,050	- 11,435	- 7,661	- 12,003	- 5,553	- 0,839	- 0,256
14	+ 0,334	+ 0,025	- 40,518	- 24,454	- 21,575	- 14,613	- 0,710	+ 0,310
15	+ 0,067	- 0,027	- 13,714	- 13,668	- 14,999	- 31,981	- 2,628	+ 0,355
16	+ 0,096	- 0,161	- 2,022	- 2,001	+ 0,472	+ 0,112	+ 0,144	+ 0,237
17	- 0,588	- 0,051	- 4,875	- 8,539	- 2,807	- 2,723	+ 0,069	+ 0,122
18	- 0,006	+ 0,141	- 11,497	- 3,922	- 1,591	- 1,731	- 0,393	+ 0,189
19	+ 0,028	+ 0,096	- 7,817	- 0,937	- 2,228	- 1,536	+ 0,503	- 0,185
20	+ 0,177	- 0,439	- 21,662	- 4,199	+ 0,768	- 0,931	- 0,027	- 0,026
21	- 0,158	+ 0,350	- 12,320	- 3,909	- 5,680	- 6,738	- 1,156	+ 0,753
22	- 1,708	- 0,136	- 0,517	- 1,828	- 2,522	- 7,179	- 0,447	+ 0,109
23	+ 1,187	+ 0,270	- 34,283	- 16,566	- 1,158	- 2,484	- 0,530	+ 0,132

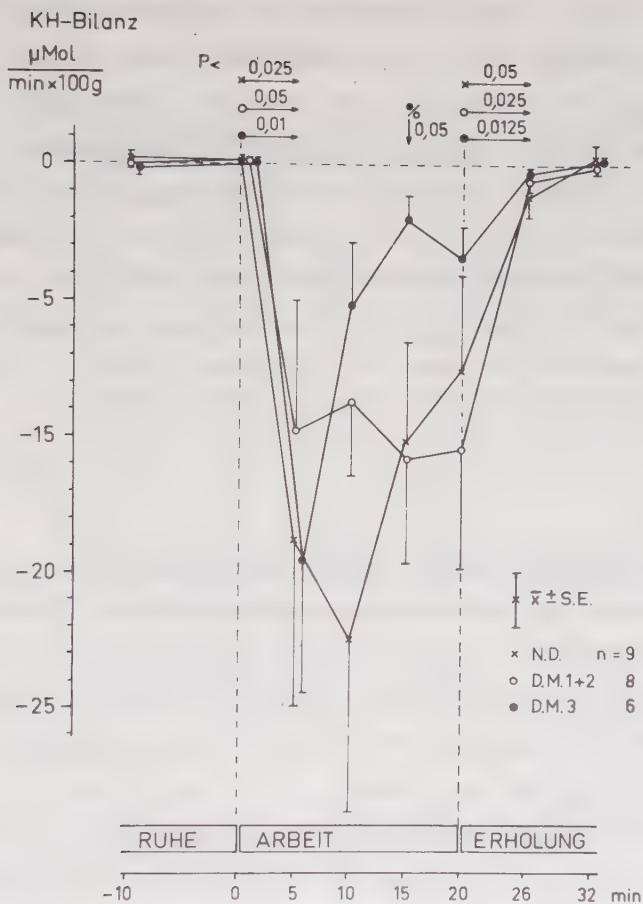


Abb.15. Kohlenhydratbilanz auf der Basis von Glucoseäquivalenten.

Die Produktion von Alanin, die nach Felig et al. (1971) bei Arbeit immerhin halb so groß sein soll wie die von Lactat, vernachlässigten wir und erhielten dennoch während Arbeit durchwegs negative Werte. In den Gruppen N.D. und D.M.1+2 betrug die Bilanz in der Arbeitsphase im Mittel - 8 bis - 17 μMol Glucoseäquivalente/min. 100g, in D.M.3 sank die Kohlenhydratabgabe schon bald wieder auf

Werte von - 2 bis - 5 ab. Im Verhältnis zu der Größenordnung dieser Zahlen bewegte sich die Kohlenhydrataufnahme in Ruhe in allen Gruppen bei Werten um 0. Die mittlere Lactatabgabe während Arbeit (Tab.19) stammte nettomäßig bei den Gesunden zu 16 %, in der Gruppe D.M.1+2 zu 4 % und in D.M.3 zu 13 % aus der aufgenommenen Glucose. In den ersten Minuten der Erholungsphase wurde die Kohlenhydratbilanz noch nicht positiv, da Lactat immer noch abgegeben wurde und die Glucoseaufnahme im Verhältnis zu den Arbeitswerten fiel, wenn sie auch höher blieb als in Ruhe.

Insulin

Der mittlere arterielle Seruminsulinspiegel (Tab.15, 15a; Abb.16) der Gruppe D.M.1+2 war mit 9 $\mu\text{E/ml}$ gegenüber N.D. und D.M.3 mit 13 bis 15 $\mu\text{E/ml}$ deutlich erniedrigt. Während Arbeit trat in den Gruppen N.D. und D.M.3 eine leichte Senkung ein. Ein initialer Anstieg in der Erholungsphase war in allen Gruppen angedeutet. Die mit Insulin behandelten Probanden S. W. (Nr.19) und P. J. (Nr.21) fielen weder mit der Höhe noch mit dem Verhalten ihrer Insulinspiegel auf, eine Störung der Insulinbestimmung im Radio-Immuno-Assay durch potentielle Antikörper im Probandenserum nahmen wir deshalb nicht an. Das Verhältnis von arteriellen Insulin- zu Glucosespiegeln, der "insulinogenic index" nach Seltzer et al. (1964), betrug in der Gruppe N.D. 2,10, in D.M.1+2 1,86 und in D.M.3 1,41 $\mu\text{E}/\mu\text{Mol}$ (Tab.19); der relative Insulinmangel nahm also mit dem Schweregrad des Diabetes zu. Auf die positive Korrelation zwischen arteriellen Insulin- und Pyruvatspiegeln (Tab.19; Abb.21) wurde bereits hingewiesen.

Tab.15. Arterielle Seruminsulinkonzentration in $\mu\text{E/ml}$; Einzelwerte.

Nr.	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
1	17,41	18,85	14,31	17,51	15,41	15,59	15,82	15,62
2	22,77	22,04	19,36	20,94	19,06	19,08	19,18	18,77
3	18,59	16,35	19,47	16,53	11,62	11,56	15,34	15,34
4	4,24	4,30	4,15	4,42	5,29	5,38	5,20	3,78
5	11,51	12,37	12,76	8,85	8,42	9,00	10,43	13,52
6	10,86	10,00	11,82	10,86	11,81	10,07	11,70	9,82
7	15,49	12,80	13,01	15,31	14,60	15,48	17,60	10,03
8	18,78	12,76	10,08	11,35	9,87	9,87	12,83	12,05
9	9,46	10,06	10,69	8,64	8,66	10,32	10,78	11,52
10	12,65	13,38	12,49	14,99	14,47	11,93	15,33	12,13
11	7,88	6,90	7,10	6,92	7,18	6,63	6,92	7,19
12	11,88	14,21	14,89	13,21	13,89	13,85	17,03	14,27
13	9,77	7,87	8,25	9,08	8,20	8,59	7,41	9,16
14	8,12	9,82	9,17	8,33	6,65	8,64	10,30	9,27
15	5,63	7,32	5,26	5,70	5,29	5,60	6,57	5,30
16	10,88	11,32	10,09	9,65	9,99	10,25	10,96	8,22
17	4,58	5,42	4,94	5,30	6,13	6,11	5,19	4,73
18	17,90	18,44	15,52	16,67	18,17	17,68	19,32	18,75
19	9,60	9,99	9,26	9,17	9,32	9,05	9,05	9,61
20	17,99	15,90	11,96	10,51	8,61	9,10	9,97	11,42
21	16,58	16,93	16,01	16,43	15,74	16,18	14,57	13,34
22	19,80	15,40	13,71	13,79	15,09	12,87	13,99	13,87
23	11,06	11,90	10,07	13,00	14,38	12,16	15,34	13,03

Tab. 14a. Kohlenhydratbilanz in $\mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100\text{g}$; Mittelwerte.

	n	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
N.D.	9	$\bar{x}$ S.D. S.E.	0,168 0,679 0,226	0,095 0,599 0,200	-13,896 18,341 6,114	-17,533 19,229 6,410	-10,207 11,062 3,687	-7,587 10,662 3,554	-1,163 2,110 0,703
D.M. 1+2	8	$\bar{x}$ S.D. S.E.	-0,049 0,326 0,115	0,082 0,292 0,103	-9,845 13,303 4,703	-8,725 7,539 2,666	-10,879 10,841 3,833	-10,489 12,514 4,424	-0,598 1,037 0,367
D.M. 1	4	$\bar{x}$ S.D. S.E.	-0,075 0,023	0,218 -0,054	-4,408 -15,282	-5,284 -12,166	-12,031 -9,727	-8,678 -12,301	-0,414 -0,781
D.M. 3	6	$\bar{x}$ S.D. S.E.	-0,080 0,932 0,381	0,047 0,291 0,119	-14,683 11,802 4,818	-5,277 5,210 2,331	-2,069 2,115 0,864	-3,433 2,779 1,135	-0,342 0,552 0,225

Tab. 15a. Arterielle Seruminsulinkonzentration in $\mu\text{E}/\text{ml}$; Mittelwerte.

	n	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
N.D.	9	$\bar{x}$ S.D. S.E.	14,35 5,76 1,92	13,28 5,25 1,75	12,85 4,71 1,57	12,71 5,22 1,74	11,64 4,19 1,40	11,82 4,17 1,39	13,21 4,28 1,43
D.M. 1+2	8	$\bar{x}$ S.D. S.E.	8,92 2,89 1,02	9,53 3,20 1,13	9,02 3,44 1,22	9,15 3,45 1,22	8,98 3,51 1,24	8,95 2,91 1,03	9,96 4,31 1,52
D.M. 1	4	$\bar{x}$ S.D. S.E.	10,55 7,30	10,59 8,47	10,68 7,37	11,05 7,25	10,94 7,02	10,25 7,65	11,67 8,26
D.M. 3	6	$\bar{x}$ S.D. S.E.	15,49 4,15 1,69	14,76 3,19 1,30	12,76 2,80 1,14	13,26 3,04 1,24	13,55 3,78 1,54	12,84 3,56 1,45	13,71 3,76 1,53

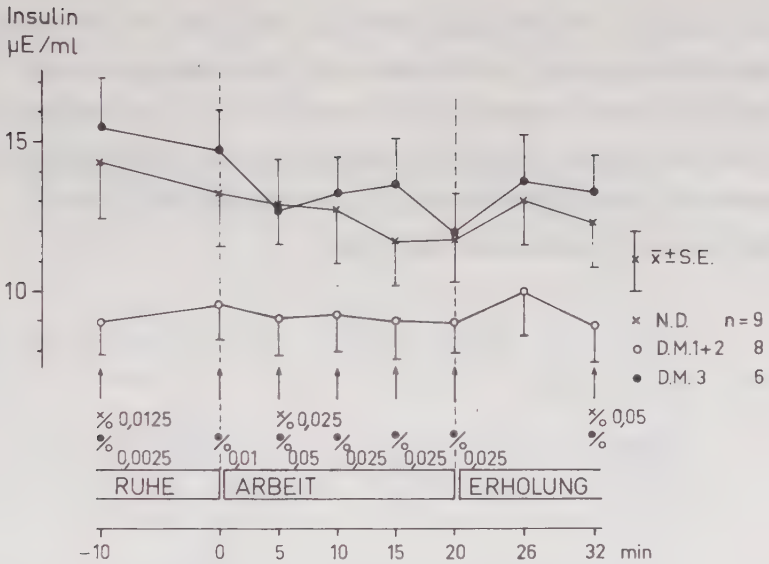


Abb.16. Arterielle Seruminsulinkonzentration.

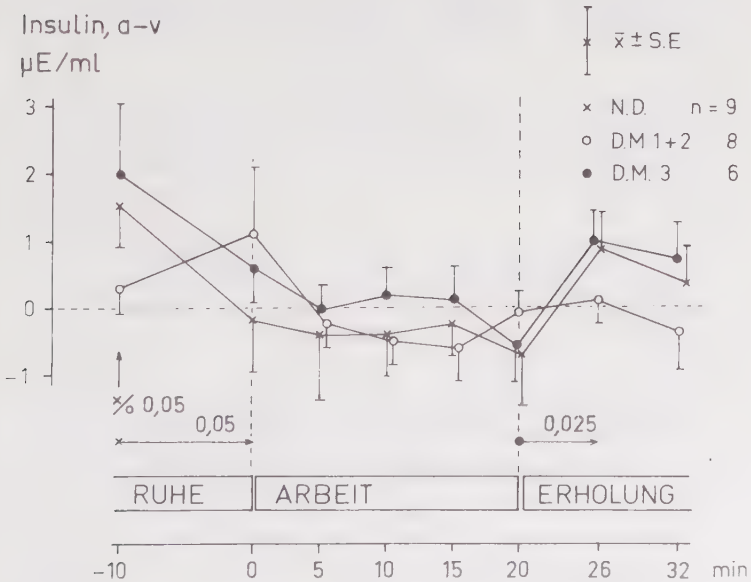


Abb.17. Arteriovenöse Differenz der Seruminsulinkonzentration.

Die mittleren a-v-Differenzen (Tab.16, 16a; Abb.17) der Insulin-konzentrationen waren in der Ruhe- und Erholungsphase meist positiv und wurden während Arbeit vor allem bei den Gruppen N.D. und D.M.1+2 negativ. Diese von Dieterle et al. (1973) gezeigte Umkehrung der a-v-Differenz kam in der Gruppe D.M.3 erst am Schluß der Arbeitsphase zum Ausdruck.

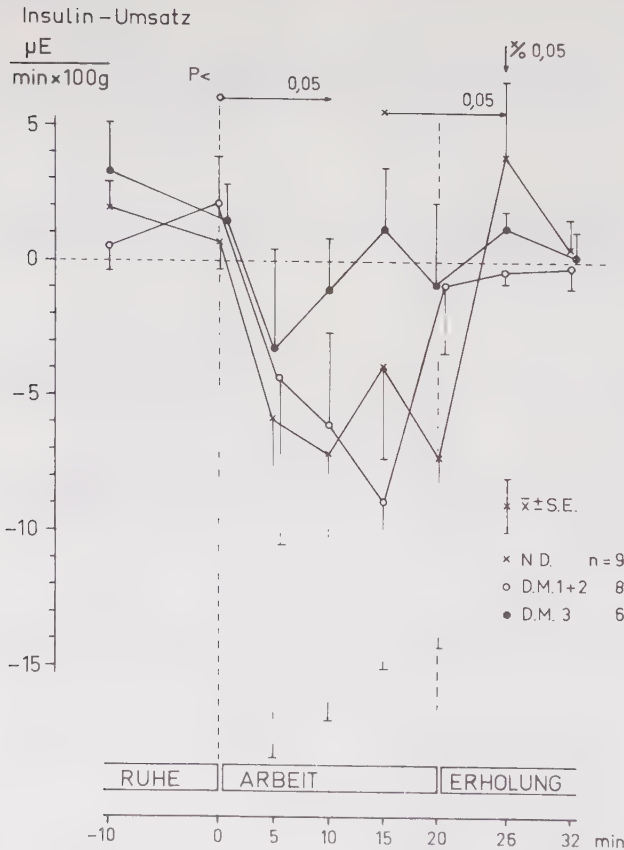


Abb.18. Insulinumsatz.

Tab. 16. Arteriovenöse Differenz der Seruminsulinkonzentration in $\mu\text{E/ml}$; Einzelwerte.

Nr.	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
1	+3,38	+2,11	-1,57	-0,24	+0,23	-1,26	+3,56	+3,52
2	+3,68	+2,38	-0,91	+1,68	-1,96	-2,72	-1,12	-1,12
3	+2,66	+0,90	+4,78	(+6,07)	-1,04	-4,07	+2,26	+2,26
4	+0,73	-0,42	+0,17	-0,50	-0,12	+0,86	-0,11	+0,42
5	+1,31	-1,89	-3,49	+0,69	-1,54	-1,95	+1,01	+0,90
6	-0,22	+0,18	+0,48	-1,78	-0,37	-1,03	+0,26	-1,13
7	+0,98	-3,25	-4,70	+0,89	+2,30	+3,31	-0,86	-0,41
8	(+7,11)	+1,09	-0,43	-0,43	+0,26	+0,26	+2,93	-1,15
9	-0,50	-2,75	+2,07	-3,65	+0,05	+0,37	+0,04	+0,05
10	+1,33	+7,71	-1,23	+1,51	-0,55	-1,47	+1,73	-2,79
11	+0,44	-0,07	-0,52	-0,83	-0,71	0	-0,08	-0,15
12	-0,59	-0,26	+1,46	-0,83	-2,36	+0,80	-0,06	+2,14
13	+1,18	-0,96	+0,32	-1,13	+0,33	-0,34	-0,59	+0,63
14	-0,87	+1,14	+0,28	-1,44	-2,72	-0,80	-0,66	-0,86
15	+0,59	-0,16	-1,14	+0,50	-0,36	-0,28	+0,22	+0,71
16	+1,28	+1,75	-1,10	-0,77	+0,55	+0,88	+1,40	-1,90
17	-1,30	-0,27	+0,12	-0,86	+0,99	+0,71	-0,91	-0,63
18	+1,35	+0,79	+0,11	-0,14	-0,42	-1,40	+1,54	-0,26
19	+0,70	+0,52	-0,43	+0,19	-0,01	-1,54	-0,18	+0,27
20	+4,84	+0,40	-0,29	-0,10	-1,91	-0,73	+0,07	+2,30
21	+0,55	+1,87	+1,54	+0,83	+0,14	+1,47	-0,09	-1,07
22	+5,54	-1,61	-1,09	-1,40	+1,40	-1,65	+2,05	+1,48
23	-0,80	+1,61	-0,10	+1,75	+1,51	+0,21	+2,45	+1,77

Die arbeitsbedingte Umkehr der a-v-Differenz trat auch beim Insulinsatz (Tab.17, 17a; Abb.18) in Erscheinung, auch hier in der Gruppe D.M.3 (Tab.19) am wenigsten deutlich. Es ergaben sich aber umgekehrt keine Hinweise auf eine gesteigerte Insulinaufnahme während Arbeit. Bei einem mittleren Insulinefflux von $6 \mu\text{E}/\text{min} \cdot 100\text{g}$ während Arbeit bei den Stoffwechselgesunden (Tab.19) wären aus 100g Muskulatur in unserem 20-minütigen Arbeitsversuch $0,12 \text{ mE}$ Insulin ausgeflossen. Große Streubreiten ergaben sich dadurch, daß das Verhalten auch innerhalb der individuellen Kurven sehr schwankte. Einzelwerte, die außerhalb des 2s -Bereichs um einen jeweiligen Mittelwert lagen, wurden ausgeklammert. Bei der Gruppe D.M.1+2 fiel in der Erholungsphase der anhaltende schwache Insulinefflux auf. - Mit zunehmendem Übergewicht fanden wir größere negative a-v-Differenzen ($2 P < 0,01$; Abb.19) bzw. einen höheren Insulin-Release ($2 P < 0,05$).

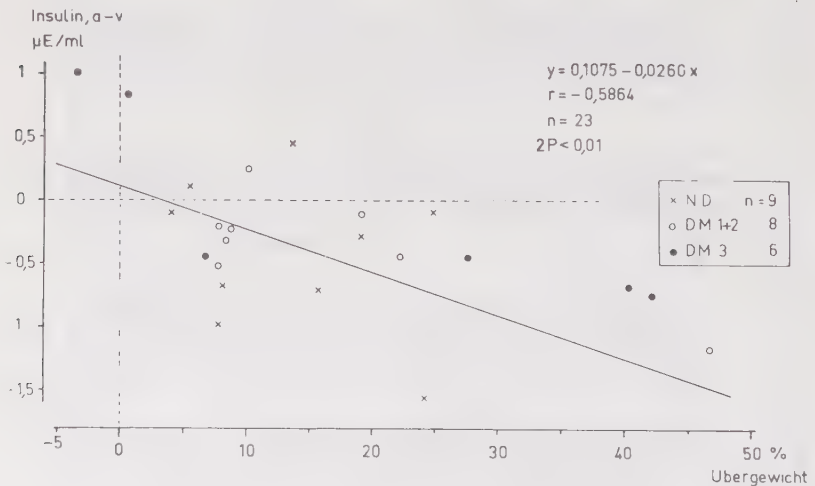


Abb.19. Beziehung zwischen Übergewicht und mittlerer arterio-venöser Differenz des Seruminsulins während der Arbeitsphase. Lineare Regression 2. Art.

Nr.	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
1	+ 5,17	+ 3,82	-18,23	- 2,06	+ 0,99	- 9,30	+11,39	+ 7,00
2	+ 5,92	+ 3,50	-33,52	+34,84	-21,36	-16,21	- 1,90	- 0,97
3	+ 1,73	+ 1,16	+55,35	(+301,07)	-12,52	-57,18	+ 2,46	+ 2,85
4	+ 1,34	- 0,60	+ 4,83	- 9,01	- 3,09	+ 3,47	- 0,23	+ 0,59
5	+ 2,41	- 1,32	-79,68	+ 5,40	-12,12	- 8,54	+ 1,75	+ 0,91
6	- 0,14	+ 0,09	+11,63	-14,56	- 3,28	- 4,42	+ 0,56	- 3,66
7	+ 1,03	(-11,44)	-14,24	+ 4,46	+12,63	+16,48	- 3,23	- 1,16
8	(+13,08)	+ 3,03	- 2,28	-12,80	+ 2,93	+ 2,93	+23,53	- 3,70
9	- 2,79	- 4,35	+23,08	-63,88	+ 0,49	+ 7,09	+ 0,06	+ 0,07
10	+ 4,34	+13,80	-12,25	+10,80	- 2,55	-12,36	(+ 9,17)	(-17,72)
11	+ 1,03	- 0,07	- 1,89	- 7,17	- 9,07	0	- 0,10	- 0,27
12	- 0,79	- 0,35	+24,64	-15,60	-40,71	+ 9,80	- 0,10	+ 2,65
13	+ 2,09	- 1,71	+ 1,65	- 4,76	+ 1,71	- 1,83	- 1,09	+ 1,22
14	- 2,09	+ 2,13	+ 5,23	-17,50	-29,54	- 5,58	- 0,98	- 1,87
15	+ 0,28	- 0,25	-19,33	+ 4,31	- 3,67	- 5,60	+ 0,75	+ 1,33
16	+ 2,09	+ 3,64	-33,65	- 6,66	+ 3,47	+ 1,43	+ 1,05	+ 3,10
17	- 2,98	- 0,52	+ 1,33	-12,37	+ 9,03	+ 6,35	- 2,46	- 1,44
18	+ 2,62	+ 1,95	+ 1,94	- 1,26	- 2,26	- 4,66	+ 2,36	- 0,67
19	+ 1,27	+ 0,62	- 4,74	+ 1,15	- 0,06	- 4,77	- 0,24	+ 0,24
20	+ 4,45	+ 0,61	- 4,38	- 0,45	- 6,53	- 0,77	+ 0,06	+ 1,61
21	+ 1,49	+ 6,32	+ 9,56	+ 3,20	+ 0,89	+13,02	- 0,23	- 4,10
22	+11,58	- 3,78	-17,75	- 8,05	+ 9,03	- 9,08	+ 1,93	+ 0,95
23	- 1,76	+ 2,64	- 3,97	(+43,61)	+ 5,90	+ 0,58	+ 3,36	+ 2,73

Tab. 16a. Arteriovenöse Differenz der Seruminsulinkonzentration in $\mu\text{E}/\text{ml}$; Mittelwerte.

	n	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
N.D.	9	1,50	-	0,18	-	0,24	-	0,69	0,37
		1,58		2,05	0,42	1,24	0,69	1,67	1,63
		0,56		0,68	1,68	0,41	2,18	0,56	0,54
D.M. 1+2	8	0,56		0,68	0,59	0,41	0,73	0,56	
		n=8			n=8				
		0,28	1,11	-	0,48	-	0,06	0,13	- 0,36
D.M. 1	4	1,02	2,80	-	0,98	1,33	0,84	0,96	- 1,56
		0,36	0,99	0,33	0,35	0,47	0,30	0,34	0,55
		S.E.	S.E.						
D.M. 2	4	0,64	1,61	0,01	-	0,82	-	0,25	- 0,04
		- 0,08	0,62	- 0,46	0,32	- 0,39	0,13	0,01	- 0,67
		S.E.	S.E.						
D.M. 3	6	2,00	0,60	-	0,19	0,12	-	0,61	0,75
		2,58	1,23	0,88	1,05	1,26	1,23	1,18	1,31
		1,05	0,50	0,36	0,43	0,52	0,50	0,48	0,53

Tab. 17a. Insulinumsatz in $\mu\text{E}/\text{min} \cdot 100\text{g}$; Mittelwerte.

	n	-10	0	5	10	15	20	26	32 min
N.D.	9	1,83	0,67	- 5,90	- 7,20	- 3,93	- 7,30	3,82	0,43
		2,79	2,80	37,84	27,75	10,07	21,14	8,48	3,28
		0,99	0,99	12,61	9,81	3,36	7,05	2,83	1,09
D.M. 1+2	8	0,99	n=8		n=8				
		0,50	2,08	- 4,28	6,12	- 8,92	- 0,97	- 0,42	- 0,21
		2,41	5,03	17,53	9,69	17,29	7,07	1,20	2,05
D.M. 1	4	0,85	1,78	6,20	3,42	6,11	2,50	0,45	0,77
								n=7	n=7
		1,67	2,92	3,04	4,18	- 12,66	- 1,10	- 0,43	1,20
D.M. 2	4	- 0,68	1,25	- 11,61	- 8,06	- 5,18	- 0,85	- 0,41	- 1,27
D.M. 3	6	3,28	1,39	- 3,22	- 1,08	1,16	- 0,95	1,21	0,13
		4,55	3,29	9,00	4,25	5,60	7,64	1,55	2,37
		1,86	1,34	3,68	1,90	2,29	3,12	0,63	0,97

Tab. 18. Mittlere Glucoseaufnahme in $\mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100\text{g}$ bei den Probanden mit weniger als 10% ($n=11$) und mehr als 15% Übergewicht ($n=10$).

Über- gewicht		-10	0	5	10	15	20	26	32 min
< 10%	2		0,464	7,257	3,754	0,436	1,115	0,485	0,330
	3	0,148	0,557	0,116	14,280	2,962	7,208	0,267	0,204
	4	0,215	0,471	-2,102	5,727	9,579	1,067	1,095	0,746
	6	0,177	0,210	2,665	2,004	1,834	1,021	0,533	3,959
	11	0,366	0,234	0,036	-0,311	-0,204	0,070	0,756	0,715
	12	0,168	0,022	0,456	-1,522	-3,467	-1,972	0,232	-0,012
	13	-0,053	0,071	-0,744	0,198	-1,126	1,175	0,105	0,274
	15	0,107	0,094	0,797	-1,327	1,234	3,500	0,563	0,432
	19	0,115	0,123	-4,353	-0,121	-0,554	-1,463	0,646	-0,094
	21	1,551	0,848	-1,571	1,668	1,589	2,224	0,866	3,190
	23	1,443	0,374	8,264	5,831	2,565	0,787	1,033	1,243
> 15%	1	0,441	0,364	3,146	0,206	0,505	1,483	0,438	0,633
	5	0,979	0,035	0,137	1,619	2,345	0,880	0,671	0,436
	8	-0,247	0,231	-0,191	5,984	4,973	4,973	0,514	0,225
	9	1,495	0,572	1,015	1,418	1,260	6,422	0,171	0,339
	10	0,218	0,916	0,598	-0,651	-0,186	-0,589	0,784	0,146
	14	0,490	0,095	2,128	-1,227	0,532	-1,333	0,320	1,374
	16	0,272	0,012	7,460	0,320	1,287	0,309	0,209	0,339
	18	0,371	0,371	-4,205	-1,207	0,447	0,067	0,144	0,485
	20	0,287	-0,289	4,802	1,600	2,199	-0,851	0,092	0,078
	22	-1,463	-0,063	3,061	0,247	2,464	-1,562	0,265	0,388
< 10% $n=11$	$\bar{x}$	0,427	0,334	0,984	2,744	1,350	1,339	0,598	0,999
	S.D.	0,546	0,272	3,803	4,615	3,291	2,467	0,322	1,338
	S.E.	0,165	0,082	1,147	1,392	0,992	0,744	0,097	0,403
> 15% $n=10$	$\bar{x}$	0,284	0,224	1,795	0,831	1,583	0,982	0,361	0,444
	S.D.	0,772	0,347	3,152	2,100	1,495	2,686	0,234	0,365
	S.E.	0,244	0,110	0,997	0,664	0,473	0,850	0,074	0,115

Tab.19a. Konstante Faktoren der Probanden und individuelle
Mittelwerte der gemessenen Parameter während Arbeit.

Gruppe	Proband	Nr.	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Über- gewicht (%)	Leistung (Watt)	Muskel- durch- blutung ($\frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{g}}$)
N.D.	Sch.H.	1	37	76,5	15,91	1,560	7,98
	J.P.	2	35	92,5	7,93	1,595	18,61
	S.D.	3	28	75	4,17	1,419	21,82
	L.T.	4	50	62	5,62	1,058	19,05
	W.J.	5	60	81	24,23	1,002	10,73
	So.H.	6	20	80,5	8,20	1,213	11,39
	E.F.	7	32	75,1	13,79	2,545	4,63
	K.A.	8	38	87	25,00	1,003	14,40
	Hö.H.	9	36	83	19,25	1,216	14,42
D.M.1	R.N.	10	48	89	22,25	0,792	7,54
	B.L.	11	50	72	7,95	2,183	7,29
	L.F.	12	39	75	8,85	1,937	16,29
	F.W.	13	38	72	7,95	1,157	4,99
D.M.2	M.E.	14	25	99	46,88	1,490	12,17
	H.A.	15	29	77,2	8,43	1,286	13,95
	Hi.H.	16	43	82,2	19,30	1,065	11,79
	H.R.	17	41	73,5	10,19	1,384	10,87
D.M.3	E.B.	18	40	87	27,75	1,858	8,85
	S.W.	19	64	72	6,82	1,578	6,57
	M.V.	20	45	71	42,28	0,741	6,01
	P.J.	21	60	63	3,37	0,338	6,32
	B.W.	22	47	104,5	40,46	2,235	8,50
	A.A.	23	50	76,5	0,66	1,196	17,83
N.D.	n=9	$\bar{x}$	37,33	79,18	13,79	1,401	13,67
		S.D.	11,72	8,62	7,86	0,484	5,58
		S.E.	3,91	2,87	2,62	0,161	1,86
D.M.1+2	8	$\bar{x}$	39,13	79,99	16,48	1,412	10,61
		S.D.	8,61	9,64	13,49	0,457	3,77
		S.E.	3,04	3,41	4,77	0,162	1,33
D.M.1	4	$\bar{x}$	43,75	77,00	11,75	1,517	9,03
D.M.2	4	x	34,50	82,98	21,20	1,306	12,20
D.M.3	6	$\bar{x}$	51,00	79,00	19,10	1,324	9,01
		S.D.	9,21	14,76	20,32	0,708	4,48
		S.E.	3,76	6,03	8,30	0,289	1,83
N.D./D.M.1+2			-	-	-	-	-
N.D./D.M.3			P<	0,025	-	-	-
D.M.1+2/D.M.3				0,025	-	-	-

Tab. 19b.

Gruppe		Nr.	Glucose			
			arteriell (mM)	a-v- Differenz (mM)	Umsatz ($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min} \cdot 100\text{g}}$)	Clearance ($\frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{g}}$)
N.D.		1	5,418	0,153	1,335	0,246
		2	4,519	0,151	3,141	0,695
		3	5,523	0,264	3,429	0,621
		4	4,846	0,220	3,568	0,736
		5	5,353	0,178	1,245	0,233
		6	5,298	0,200	1,881	0,355
		7	5,072	0,060	0,275	0,054
		8	5,684	0,262	3,935	0,692
		9	5,467	0,159	2,529	0,463
D.M.1		10	5,693	-0,035	-0,207	-0,036
		11	4,964	-0,006	-0,102	-0,021
		12	4,532	-0,104	-1,626	-0,359
		13	4,420	-0,024	-0,124	-0,028
D.M.2		14	4,689	-0,032	0,025	0,005
		15	5,039	0,047	1,051	0,209
		16	4,815	0,169	2,344	0,487
		17	4,878	0,194	1,977	0,405
D.M.3		18	5,884	-0,067	-1,225	-0,208
		19	7,684	-0,245	-1,623	-0,211
		20	7,085	0,129	1,938	0,274
		21	10,218	0,170	0,978	0,096
		22	7,469	0,082	1,053	0,141
		23	9,906	0,346	4,362	0,440
N.D.	n=9	$\bar{x}$	5,242	0,183	2,371	0,455
		S.D.	0,367	0,062	1,255	0,246
		S.E.	0,122	0,021	0,418	0,082
D.M.1+2	8	$\bar{x}$	4,879	0,026	0,417	0,083
		S.D.	0,391	0,104	1,300	0,273
		S.E.	0,138	0,037	0,460	0,096
D.M.1	4	$\bar{x}$	4,902	-0,042	-0,515	-0,111
D.M.2	4	$\bar{x}$	4,855	0,095	1,349	0,277
D.M.3	6	$\bar{x}$	8,041	0,069	0,914	0,087
		S.D.	1,688	0,204	2,190	0,260
		S.E.	0,689	0,083	0,894	0,106
N.D./D.M.1+2			0,05	0,0025	0,005	0,005
N.D./D.M.3			P< 0,001	-	-	0,01
D.M.1+2/D.M.3			0,001	-	-	-

Tab.19c.

Gruppe		Nr.	Lactat			Pyruvat
			arteriell	a-v- Differenz	Umsatz	arteriell
			(mM)	(mM)	($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min} \cdot 100\text{g}}$)	(mM)
N.D.		1	0,926	-0,607	- 4,916	0,0727
		2	1,731	-1,651	-27,550	0,1504
		3	0,950	-3,178	-67,099	0,0680
		4	1,039	-3,084	-63,631	0,0752
		5	1,018	-0,677	- 8,643	0,0806
		6	0,824	-0,886	-10,732	0,0694
		7	1,658	-1,181	- 5,738	0,1372
		8	0,353	-1,556	-22,949	0,1841
		9	2,040	-3,750	-54,706	0,0923
D.M.1		10	1,071	-0,240	- 1,777	0,0642
		11	0,713	-0,576	- 4,691	0,0562
		12	0,759	-2,119	-31,607	0,1528
		13	1,156	-3,587	-17,812	0,0856
D.M.2		14	0,913	-4,022	-50,049	0,0693
		15	0,891	-2,774	-38,550	0,0784
		16	0,751	-0,403	- 6,244	0,0606
		17	0,892	-1,198	-13,271	0,0651
D.M.3		18	0,937	-0,898	- 6,556	0,0601
		19	0,933	-0,347	- 2,819	0,0610
		20	1,420	-1,769	-16,891	0,0658
		21	1,302	-2,636	-16,059	0,1054
		22	0,760	-1,155	- 7,888	0,0774
		23	1,040	-2,017	-35,406	0,0472
N.D.	n=9	$\bar{x}$	1,171	-1,841	-29,552	0,1033
		S.D.	0,530	1,189	25,537	0,0428
		S.E.	0,177	0,396	8,512	0,0143
D.M.1+2	8	$\bar{x}$	0,893	-1,865	-20,500	0,0790
		S.D.	0,157	1,483	17,670	0,0313
		S.E.	0,055	0,524	6,247	0,0111
D.M.1	4	$\bar{x}$	0,925	-1,631	-13,972	0,0897
D.M.2	4	$\bar{x}$	0,862	-2,099	-27,029	0,0684
D.M.3	6	$\bar{x}$	1,065	-1,470	-14,270	0,0695
		S.D.	0,249	0,829	11,732	0,0201
		S.E.	0,102	0,338	4,790	0,0082
N.D./D.M.1+2			-	-	-	-
N.D./D.M.3			P <	-	-	0,05
D.M.1+2/D.M.3			-	-	-	-

Tab.19d.

Gruppe		Nr.	Pyruvat		Lactat/Pyruvat-Quotient	
			a-v-Differenz (mM)	Umsatz ($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min} \cdot 100\text{g}}$)	arteriell	venös
N.D.		1	-0,0465	-0,3649	12,75	12,77
		2	-0,0266	-0,5912	12,81	19,02
		3	-0,0324	-0,6877	14,18	41,25
		4	-0,0202	-0,3740	13,84	43,75
		5	-0,0340	-0,4010	12,63	14,78
		6	-0,0578	-0,6817	12,33	13,48
		7	-0,0398	-0,1926	12,10	15,85
		8	+0,0238	+0,2533	1,93	11,91
		9	-0,0406	-0,5862	22,23	43,57
D.M.1		10	-0,0353	-0,2685	16,70	13,19
		11	-0,0239	-0,1673	12,83	16,07
		12	-0,0110	-0,1395	11,61	23,32
		13	-0,0526	-0,2643	12,37	34,65
D.M.2		14	-0,0453	-0,5812	13,23	43,17
		15	-0,0529	-0,7324	11,37	27,91
		16	-0,0116	-0,1578	12,72	16,02
		17	-0,0141	-0,1532	17,54	23,12
D.M.3		18	-0,0609	-0,4201	15,62	15,29
		19	-0,0266	-0,1942	15,32	14,65
		20	-0,0029	+0,0043	8,57	19,15
		21	-0,0320	-0,2195	12,42	28,75
		22	-0,0321	-0,2389	9,80	16,95
		23	-0,0464	-0,8123	22,07	32,83
N.D.	n=9	$\bar{x}$	-0,0304	-0,4028	12,76	24,04
		S.D.	0,0200	0,2968	5,13	14,27
		S.E.	0,0066	0,0989	1,71	4,76
D.M.1+2	8	$\bar{x}$	-0,0308	-0,3080	13,55	24,68
		S.D.	0,0141	0,2242	2,30	10,26
		S.E.	0,0049	0,0792	0,82	3,63
D.M.1	4	$\bar{x}$	-0,0307	-0,2099	13,38	21,81
D.M.2	4	$\bar{x}$	-0,0310	-0,4062	13,72	27,56
D.M.3	6	$\bar{x}$	-0,0334	-0,3134	13,97	21,27
		S.D.	0,0173	0,2791	4,88	7,65
		S.E.	0,0070	0,1139	1,99	3,12
N.D./D.M.1+2			-	-	-	-
N.D./D.M.3			P <	-	-	-
D.M.1+2/D.M.3				-	-	-

P <

Tab.19e.

Gruppe		Nr.	Kohlen- hydrat- bilanz ($\frac{\mu\text{Mol}}{\text{min.100g}}$)	Insulin			Insulin
				arteriell ($\mu\text{E/ml}$)	a-v- Differenz ($\mu\text{E/ml}$)	Umsatz ($\frac{\mu\text{E}}{\text{min.100g}}$)	Glucose ($\mu\text{E}/\mu\text{Mol}$)
N.D.		1	- 1,306	15,71	-0,71	- 7,15	2,90
		2	-10,931	19,61	-0,98	- 9,06	2,00
		3	-27,752	14,80	-0,11	- 4,78	2,68
		4	-28,435	4,81	+0,10	- 0,95	0,99
		5	- 3,277	9,76	-1,57	-23,74	1,82
		6	- 3,826	11,14	-0,68	- 2,66	2,10
		7	- 2,691	14,60	+0,45	+ 4,83	2,88
		8	- 7,413	10,29	-0,09	- 2,31	1,81
		9	-25,119	9,58	-0,29	- 8,31	1,75
D.M.1		10	- 1,205	13,47	-0,44	- 4,09	2,37
		11	- 2,532	6,96	-0,52	- 4,53	1,40
		12	-17,500	13,96	-0,23	- 5,47	3,08
		13	- 9,163	8,53	-0,21	- 0,81	1,93
D.M.2		14	-25,290	8,20	-1,17	-11,85	1,75
		15	-18,591	5,46	-0,32	- 6,07	1,08
		16	- 0,860	10,00	-0,11	- 8,85	2,08
		17	- 4,736	5,62	+0,24	+ 1,09	1,15
D.M.3		18	- 4,685	7,01	-0,46	- 1,56	1,19
		19	- 3,130	9,18	-0,45	- 2,11	1,19
		20	- 6,890	10,05	-0,76	- 3,03	1,42
		21	- 7,162	16,09	+1,00	+ 6,67	1,57
		22	- 3,012	13,87	-0,69	- 6,46	1,86
		23	-13,623	12,40	+0,84	+ 0,84	1,25
N.D.	n=9	$\bar{x}$	-12,306	12,26	-0,43	- 6,01	2,10
		S.D.	11,487	4,36	0,62	7,90	0,62
		S.E.	3,829	1,45	0,21	2,63	0,21
D.M.1+2	8	$\bar{x}$	- 9,985	9,03	-0,35	- 5,07	1,86
		S.D.	9,327	3,26	0,41	4,12	0,67
		S.E.	3,298	1,15	0,14	1,46	0,24
D.M.1	4	$\bar{x}$	- 7,600	10,73	-0,35	- 3,73	2,20
D.M.2	4	$\bar{x}$	-12,369	7,32	-0,34	- 6,42	1,52
D.M.3	6	$\bar{x}$	- 6,417	11,43	-0,09	- 0,94	1,41
		S.D.	3,952	3,32	0,79	4,42	0,26
		S.E.	1,614	1,36	0,32	1,80	0,11
N.D./D.M.1+2			-	-	-	-	-
N.D./D.M.3			P<	-	-	-	0,0125
D.M.1+2/D.M.3			-	-	-	0,05	-

4. Diskussion

Muskularbeit stellt einen wichtigen Regulierungsfaktor für die Blutzuckerhomöostase dar (Rabinowitz et al. 1962, Butterfield et al. 1965a, Lipman et al. 1972). Die von uns angewendete Art der Muskularbeit hatte allerdings keinen Einfluß auf die mittleren arteriellen Blutzucker-Konzentrationen, weder bei den Stoffwechselgesunden noch bei den Diabetikern. In der Literatur existieren sehr unterschiedliche Angaben über das Blutzuckerverhalten bei Muskularbeit. So wurde Christensen (1931) durch Befunde von Keul et al. (1968) darin bestätigt, daß der arterielle Blutzucker bei Stoffwechselgesunden während Arbeit sinkt und in der Erholungsphase wieder ansteigt. Eine arbeitsbedingte Senkung fanden Pruett et al. (1973) auch bei Diabetikern, bei diesen war die Senkung nach Klachko et al. (1972) sogar ausgeprägter als bei Stoffwechselgesunden. Dagegen beschrieben Sanders et al. (1964) bei Gesunden zwar auch eine Abnahme, bei zwei Diabetikern jedoch eine Zunahme der Blutglucose, wie sie Schulz et al. (1969) und Wahren et al. (1971) sogar bei Nichtdiabetikern unter schwerer Arbeitsbelastung zeigten. Diese hyperglykämische Tendenz fand Schulz vor allem beim labilen Diabetes. Moxness et al. (1964) wiesen bei pankreat-ektomierten Hunden mit Blutzuckerwerten über 400 mg/100ml einen weiteren Anstieg, mit niedrigeren Werten einen Abfall der venösen Glucosekonzentration nach.

Insbesondere beim Diabetes mellitus werden also sehr variable Angaben über das Blutzuckerverhalten bei Muskularbeit gemacht; Blutzuckerabfall und Blutzuckeranstiege werden beschrieben. Die arterielle Glucosekonzentration ist eine Resultante aus Glucoseverbrauch und Glucoseproduktion. Glucose wird in der arbeitenden Muskulatur verbraucht und die Glucoseproduktion geschieht in der Leber mittels Glykogenolyse und Gluconeogenese (Ingle et al. 1955, Paul

et al. 1967, Wahren et al. 1971, Hultman et al. 1973b). Ein Überwiegen des Verbrauchs führt zu einem Abfall, ein Überwiegen der Glucoseproduktion zu einem Anstieg der arteriellen Blutzuckerspiegel.

Daß wir eine systemische Änderung des Blutzuckerspiegels bei unserer Art der Untersuchung nicht erwarten konnten, wird durch folgende Überlegung deutlich: Während der Arbeitsphase wiesen die gesunden Probanden eine mittlere Glucose-Clearance (Tab.19) von $0,455 \pm 0,082$ ml/min·100g auf, die Diabetiker mit ca. 0,08 ml/min·100g eine noch geringere Clearance. Veranschlagt man die Masse der Beugergruppe der Unterarmmuskulatur mit 500g, so werden bei dieser erwähnten Clearance pro Minute etwa 2 ml Blut von Glucose befreit, das sind bei einer 20-minütigen Arbeit 40 ml Blut bzw. 40 mg Glucose bei einem arteriellen Blutzuckerspiegel von 100 mg/100 ml. In 20 Minuten wird also der gesamten Blutflüssigkeit bzw. sogar der gesamten Extrazellulärflüssigkeit, mit der die intravasale Glucose nach Morgan et al. (1961a) in freiem Austausch steht, soviel Glucose entzogen, wie in 40 ml Blut enthalten ist. Nimmt man mit Ganong (1971) eine Extrazellulärflüssigkeit in der Größenordnung von 14 l an, so wären diese 40 ml nur 0,3 % des Glucose-Verteilungsraums. Eine derartig geringfügige Änderung des Glucosepools macht deutlich, daß man eine meßbare Verminderung der arteriellen Blutglucosekonzentration erst bei Belastung größerer Muskelgruppen über einen längeren Zeitraum erwarten kann. Andererseits können wir gerade am Modell einer kleinen Muskelgruppe einen Einblick gewinnen in das Stoffwechselverhalten des Muskels selbst, indem wir mittels Durchblutungsmessung und Bestimmung von arteriovenösen Differenzen unter steady-state-Bedingungen (Zierler 1961) Substratumsätze berechnen. Eine leichte Erhöhung des Hämatokrit während Arbeit (Langer et al. 1971, Juchems 1973) könnte den steady state verändern, dürfte sich aber

höchstens zu Beginn der Arbeitsphase - bis zur Einstellung eines neuen Fließgleichgewichts - im Sinne einer venösen Substratkonzentrierung auswirken.

Die Abnahme der arteriovenösen Differenzen der Glucosekonzentration von 0,262 mM auf 0,069 mM 5 min nach Arbeitsbeginn bei den stoffwechselgesunden Probanden könnte durch diese venöse Substratkonzentrierung verursacht worden sein. Im weiteren Verlauf der Arbeitsphase ergab sich ein Wiederanstieg der arteriovenösen Differenz, wie er von Sanders et al. (1964), Keul et al. (1968) und Wahren et al. (1971) bei schwerer Muskularbeit beschrieben wurde. Dagegen fanden Keul et al. bei leichter Belastung eine Abnahme, während Wahren (1970) diese gerade bei Schwerstarbeit angab. Mit einer Arbeitsintensität, die der unseren vergleichbar ist, erhielten Jorfeldt und Wahren (1970) ebenfalls am menschlichen Unterarm in den ersten 2 bis 3 Minuten nach Arbeitsbeginn negative Werte; danach erfolgte ein langsamer Anstieg über die Ruhewerte hinaus. Da wir erst nach 5 Minuten Blutproben abnahmen, könnte uns dieser initiale Glucoseefflux entgangen sein; im übrigen kamen wir zu ähnlichen Ergebnissen. Demnach erfolgte die Steigerung der Glucoseaufnahme am Gesunden zunächst durch eine Durchblutungserhöhung bei fallender a-v-Differenz; wirkungsvoller war im weiteren Verlauf der Wiederanstieg der a-v-Differenz mit einem etwa 7-fachen Glucose-Uptake gegenüber Ruhe trotz Verminderung der initial stark erhöhten Durchblutung. Baker et al. (1968) fanden neben Nullwerten eine 4-fache Glucoseaufnahme; eine Steigerung bis um den Faktor 20 bis 35 ist nach Wahren et al. (1971) und Jorfeldt et al. (1970) abhängig von der Arbeitsintensität und nimmt zeitlich zu.

Die Diabetiker nahmen während Arbeit ähnlich wie die Stoffwechselgesunden teilweise vermehrt Glucose auf, wie es Sanders et al. (1964) beschrieben, die meisten aber wiesen einzelne negative a-v-Differenzen

zen auf, 6 von 14 Diabetikern zeigten sogar insgesamt einen mittleren Efflux. Dabei konnten wir nicht wie Butterfield et al. (1965a) die Abhängigkeit eines Glucoseeffluxes vom Schweregrad des Diabetes mellitus nachweisen. Es kam im Gegenteil gerade bei allen 4 Probanden mit nur subklinischem Diabetes in der Arbeitsphase zu einem mittleren Efflux und damit zur tiefsten Summenkurve. Die manifesten Diabetiker nahmen eher, wie Gesunde, Glucose auf, wobei die mit Diät allein behandelten sich durch einen sehr unregelmäßigen Verlauf der Summenkurve auszeichneten. Die mit Insulin oder oralen Antidiabetika eingestellten Diabetiker unterschieden sich im Mittel paradoxerweise am wenigsten von den Stoffwechselgesunden, wenn auch der Glucose-Uptake dieser Gruppe etwas niedriger war als bei der gesunden Gruppe. In den beiden diabetischen Kollektiven ergab sich jedoch während der Arbeitsphase mit Werten um $0,08 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ eine ungefähr gleich niedrige Glucose-Clearance (Tab.19), während sie bei den Stoffwechselgesunden 5- bis 6-mal höher war. Da die Clearance der Quotient aus Uptake und arterieller Konzentration ist, würde aus den praktisch identischen Clearancewerten der beiden diabetischen Kollektive folgen, daß einerseits in beiden diabetischen Gruppen gleichermaßen primär die prozentuale Extraktionsrate gestört war und daß andererseits die medikamentös behandelten Diabetiker nur aufgrund ihrer Hyperglykämie mehr Glucose aufnahmen als die Probanden mit leichterem Diabetes mellitus. Eine Abhängigkeit der Glucoseaufnahme vom arteriellen Blutglucosespiegel, wie sie Zampa et al. (1967) nachwiesen, war allerdings bei den Diabetikern nicht signifikant, was auch Whichelow et al. (1971) fanden.

Ebenfalls fanden wir keine signifikante Korrelation zwischen radioimmunologisch bestimmbarem Seruminsulin und Glucoseaufnahme, wie sie Christensen et al. (1968b) nachwiesen, obwohl gerade in

der Gruppe der geringgradigen Diabetiker (D.M.1+2) mit dem niedrigsten mittleren Glucose-Uptake auch die niedrigsten mittleren Insulinspiegel während Arbeit vorlagen. Da die schwereren Diabetesfälle zwar ähnlich hohe Insulinspiegel hatten wie die Gesunden, aber viel höhere Glucosekonzentrationen, resultiert ein relativer Insulinmangel, der in den beiden Gruppen mit dem Grad des Diabetes zunimmt; der "insulinogenic index" nach Seltzer et al. (1964), d.h. das Verhältnis Insulin- zu Glucosespiegel, nimmt entsprechend ab (Tab.19). Ein absoluter Insulinmangel kam jedenfalls bei unseren Diabetikern nicht vor, es dürfte also eine Beeinträchtigung der Insulinwirkung (Gerritsen et al. 1967) hinzukommen, sei es in Form eines abnormalen Insulins (Roy et al. 1968), einer peripheren Insulinresistenz (Butterfield et al. 1965a, Zampa et al. 1967, Cahill et al. 1967) oder durch Vorliegen von Insulin-Antikörpern (Penchev et al. 1968) bzw. -Antagonisten (Kammerer und Vallance-Owen 1968). Hardwick et al. (1959) dagegen fanden zwar bei insulinbehandelten Diabetikern zum Teil eine Resistenz, bei unbehandelten aber eine erhöhte Insulinsensibilität.

Der Mechanismus der erhöhten Glucoseaufnahme während Muskelarbeit ist unklar: Ingle et al. (1951) und Sanders et al. (1964) vermuteten, die erhöhte Glucoseaufnahme im arbeitenden Muskel sei insulinunabhängig, Goldstein et al. (1953) machten ein labiles Produkt aus der sich kontrahierenden Skelettmuskulatur mit insulinähnlicher Wirkung dafür verantwortlich. Dieser humorale Faktor wurde zuletzt von Berger et al. (1974) abgelehnt; nach Berger, nach Whichelow et al. (1968) und Moxness et al. (1964) ist Insulin in geringen Konzentrationen Voraussetzung für den Effekt von Muskelkontraktionen. Umgekehrt steigern Muskelkontraktionen die Insulinwirkung, wie Whichelow aus der gesteigerten Glucoseaufnahme in einem arbeiten-

den gegenüber einem ruhenden Arm schloß, da beide Arme über das arterielle Blut die gleiche Insulinkonzentration erreicht. Dieser additive Effekt allerdings könnte auch vermittelt werden durch den Goldstein-Faktor, durch Durchblutungserhöhung, durch Anoxie (Morgan et al. 1961a) oder durch Lactat (Dieterle et al. 1969, 1971).

Der Glucoseverbrauch durch schwere Muskelarbeit kann möglicherweise so groß werden, daß entgegengesetzte, glucosesparende Mechanismen notwendig sind, um die zentrale Glucoseversorgung, vor allem des Gehirns, aufrechtzuerhalten. So fallen bei Arbeit die Insulinspiegel (Pruett 1970, Wahren et al. 1971) durch verminderte pankreatische Sekretion (Nikkilä et al. 1968, Brisson et al. 1971). Daß Insulin sogar aus der arbeitenden Muskulatur abgegeben werden kann, wird von Dieterle et al. (1973) diskutiert. Dieses Insulin könnte freigesetzt werden von Rezeptoren am Kapillarendothel (Rasio 1969) oder an Muskelzellen selbst (Cuatrecasas 1972, Renner 1973). Einen Insulinefflux konnten wir bei unseren schweren Diabetesfällen nicht nachweisen. Vielleicht kam es bei diesen gerade deshalb während Arbeit zu einer gesteigerten Glucoseaufnahme gegenüber den geringgradigen Fällen von Diabetes mellitus. Die Glucoseoxydation wird außerdem gehemmt bei hohen Konzentrationen von freien Fettsäuren oder deren erhöhtem Abbau (Randle et al. 1963, Paul et al. 1967, Ditschuneit et al. 1970b). Entscheidend für die zentrale Glucoseversorgung ist die Hemmung des muskulären Glucoseverbrauchs vor allem im Hungerzustand (Randle et al. 1964, Ditschuneit et al. 1970b).

Inwieweit die morgendliche Nüchternheit unserer Probanden während des Arbeitsversuchs sich als Hungerfaktor auf unsere Ergebnisse auswirkte, ist schwer abzuschätzen. Normalerweise wird im Berufs-

oder Privatleben nicht im postabsorptiven Zustand gearbeitet; andererseits wollten wir die Versuche unter Grundumsatzbedingungen durchführen, um unberechenbare Ernährungs- und Resorptionsfaktoren auszuschalten. Eine Alternative wären Arbeitsversuche unter anderen Standardbedingungen, z. B. während eines Glucosetoleranztests (Whichelow et al. 1968). Jedenfalls gingen wir in bezug auf den Faktor Hunger bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern von gleichen Voraussetzungen aus. Andere Faktoren wären noch Lebensalter, Übergewicht und Trainingszustand der Probanden. Da vor allem die medikamentös behandelten Diabetiker im Mittel älter waren als die Probanden in den übrigen Gruppen, korreliert die arterielle Blutglucose positiv mit dem Lebensalter; zu sämtlichen übrigen Parametern ergab sich keine signifikante Korrelation. Ein erhöhtes Seruminsulin im Zusammenhang mit Übergewicht (Ditschuneit 1971) konnten wir in unserem Untersuchungsgut nicht feststellen; allerdings fanden wir mit zunehmendem Übergewicht einen vermehrten Insulinefflux aus der arbeitenden Muskulatur (Abb.19). Befunde einer peripheren Insulinresistenz bei Adipösen, meßbar am geringeren Glucose-Uptake (Grodsky et al. 1969, Whichelow et al. 1971, Ditschuneit 1971) könnten wir in der Ruhe- und Erholungsphase bestätigen, in der Arbeitsphase fanden wir keine Unterschiede (Tab.18, Abb. 20); die geringere bzw. fehlende Glucoseaufnahme bei den Diabetikern dürfte hier auch wirklich diabetesbedingt sein. Da unsere Probanden je nach Fähigkeit arbeiteten, ist ihre Leistung ein gutes Maß für den Trainingszustand ihrer Unterarmmuskulatur; Unterschiede zwischen den untersuchten Kollektiven ergaben sich dabei nicht. Insgesamt fanden wir keine Beziehung des Trainingszustands zu den während Arbeit gemessenen Parametern. Die erhöhte oxydative Energiegewinnung bei Trainierten (Holloszy 1967, Gollnick et al. 1969) könnte den Kohlenhydratumsatz beeinflussen. Andererseits wurde z. B. die erniedrigte Lactatabgabe bei Trainierten

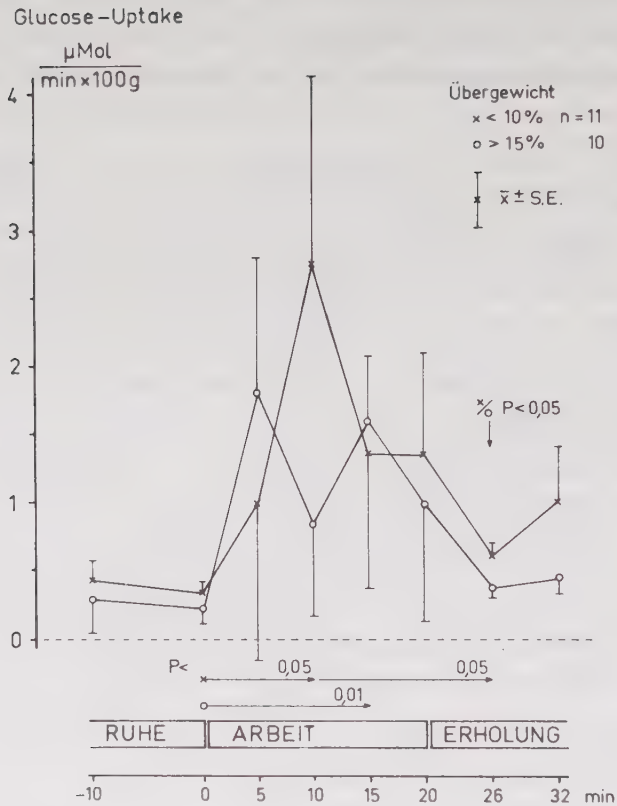


Abb. 20. Glucoseaufnahme in Abhängigkeit vom Übergewicht. Den Gruppen sind stoffwechselgesunde Probanden und Diabetiker verschiedenen Schweregrades zugeteilt (Tab.19).

(Keul et al. 1968, Klassen et al. 1970) durch deren höhere Leistung in unserem Versuch ausgeglichen.

Diabetesabhängige Unterschiede im Stoffwechsel der C_3 -Körper fanden wir kaum; die erniedrigte Lactatproduktion bei den Diabetikern, die Östman et al. (1971) beschrieben, war auch bei den medikamentös behandelten Diabetikern nicht ganz signifikant erniedrigt. Andererseits waren die Lactat-Blutspiegel bei den mit Biguaniden therapierten Probanden nicht auffällig erhöht. Überraschenderweise nahmen die arteriellen Pyruvatspiegel mit dem Grad des Diabetes ab (Tab.19) und korrelierten positiv mit den Insulinspiegeln (Abb.21). Da bei Insulinmangel bzw. bei erhöhter Fettsäure-Oxydation die Pyruvatoxydation gehemmt ist (Garland et al. 1964, 1965, Randle et al. 1966, 1969), läßt sich das erniedrigte Pyruvat bei den Diabetikern nur damit erklären, daß hier weniger Pyruvat gebildet wurde durch gleichzeitige Hemmung glykolytischer Enzyme oder verringerten Substratnachschieb. Wäre eine verminderte Pyruvatkonzentration durch eine Verschiebung des

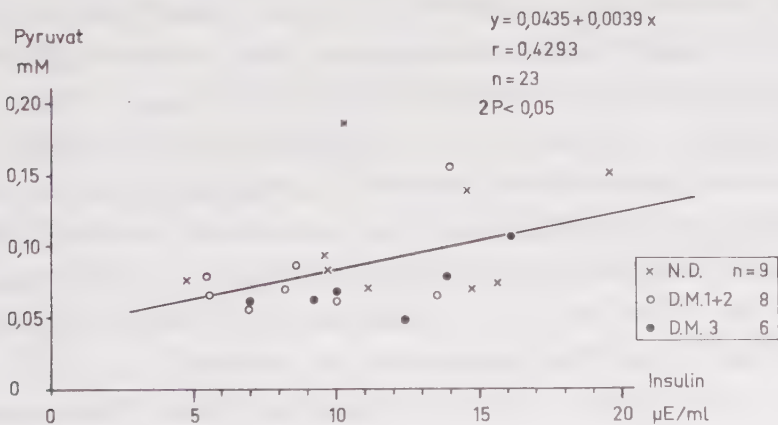


Abb.21. Beziehung zwischen mittlerer arterieller Konzentration von Insulin und Pyruvat während der Arbeitsphase. Lineare Regression 2. Art.

cytoplasmatischen Redoxpotentials infolge NADH-Verwertungsstörung verursacht (Huckabee 1958, Boxer et al. 1961), so müßte durch relativen Lactatüberschuß der Lactat-Pyruvat-Quotient steigen; der arbeitsbedingte Anstieg war aber bei unseren Diabetikern niedriger als bei den Gesunden. Aufgrund unserer Befunde ist es also unwahrscheinlich, daß beim Diabetiker eine primäre Störung der mitochondrialen ATP-Gewinnung - sei es aus Pyruvat, freien Fettsäuren oder aus cytoplasmatischem $\text{NADH}\cdot\text{H}^+$ - über Produkthemmnungen über die glykolytische Substratkette hinweg die Glucoseutilisation beeinträchtigt; wir müssen die kausale Störung bei den Schlüsselenzymen am Anfang der Glykolyse oder bei der Glucoseaufnahme annehmen.

Während Arbeit fanden wir im Mittel eine Verdoppelung des venösen Lactat-Pyruvat-Quotienten im Gegensatz zu Keul et al. (1968), die arteriell einen höheren Anstieg beschrieben; infolge einer relativen Pyruvatzunahme fiel der Quotient in der Erholungsphase nicht langsam, wie von Juchems (1973) beschrieben, sondern abrupt wieder auf Ruhewerte ab. Lactat entsteht aus Pyruvat unter Verbrauch von $\text{NADH}\cdot\text{H}^+$ am Ende der Glykolyse, wenn Pyruvat und der aktivierte Wasserstoff quantitativ nicht schnell genug in die Mitochondrien eintreten, um dort die Energie für die oxydative Phosphorylierung zu liefern. Außerdem entsteht das in der Substratkettenphosphorylierung gewonnene ATP im Cytoplasma, also am Verbrauchsort, und muß nicht erst aus den Mitochondrien transferiert werden. Diese schnellere - wenn auch quantitativ weniger ergiebige - ATP-Bildung in der Glykolyse ist mit der Beobachtung in Einklang zu bringen, daß schnelle, weiße Muskelfasern mit hoher ATPase-Aktivität des Aktomyosins (Davies 1973) ihr ATP überwiegend glykolytisch gewinnen (Edström et al. 1968), dafür aber schneller ermüden als die langsamen, roten Muskelfasern mit hauptsächlich oxydativem Metabolismus.

Vor der glykolytischen ATP-Gewinnung muß in der Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase-Reaktion NAD zu $\text{NADH} \cdot \text{H}^+$ reduziert werden, der NAD-Nachschub wird ermöglicht durch die $\text{NADH} \cdot \text{H}^+$ -Oxydation in der LDH-katalysierten Pyruvatreduktion zu Lactat. Aus dem erhöhten Lactat-Pyruvat-Quotienten während Arbeit im venösen Blut kann man auf erhöhte cytoplasmatische $\text{NADH} \cdot \text{H}^+$ -Konzentrationen schließen; die rapide Normalisierung des Quotienten in der Erholungsphase auf erhöhtem Lactat-Pyruvat-Niveau folgt auf eine ebenso schnelle $\text{NADH} \cdot \text{H}^+$ -Erniedrigung. Diese schnelle Ein- und Ausschaltung der glykolytischen Aktivität durch Kontraktionsreize erklärten Danforth und Helmreich (1964) mit Aktivierung der Phosphofructokinase und erhöhtem Glykogenabbau durch das Phosphorylasesystem; das Phosphorylasesystem wird aktiviert durch Ca^{++} -Einstrom während des elektrischen Aktionspotentials, durch Erniedrigung des ATP/AMP-Quotienten und durch Katecholamineffekte über Cyclo-AMP (Gollnick 1973).

Da die mittlere Glucoseaufnahme während Arbeit nur 4 - 16 % der Lactatabgabe betrug, mußten die restlichen 84 - 96 % aus der Glykogenolyse in den Muskelzellen stammen; andere dagegen fanden - allerdings an der menschlichen Beinmuskulatur -, daß umgekehrt nur 30 % (Havel et al. 1967) bzw. 5 - 12 % (Wahren et al. 1971) der aufgenommenen Glucose als Lactat wieder abgegeben werden. Nach Bergström et al. (1966a) ist ebenfalls Glykogen die Hauptenergiequelle des arbeitenden Muskels, die Glykogenspeicher werden nach Arbeit überschießend wieder aufgefüllt (Bergström et al. 1966b), bei Sportlern besonders schnell (Keul et al. 1968). Mit zunehmendem Schweregrad des Diabetes beschrieben Roch-Norlund et al. (1970) einen verminderten Glykogengehalt der Muskulatur; dies könnte die Ursache der relativ erhöhten Glucoseaufnahme beim schwereren Diabetes bei gleichzeitig verminderter Lactatabgabe sein.

Der Glykogenabbau durch die aktivierte Phosphorylasereaktion ergibt nach phosphorolytischer Spaltung der Glucose- α -1,4-Bindungen zunächst Glucose-1-Phosphat, das durch Phosphoglucomutase in Glucose-6-Phosphat umgewandelt wird. Die Hexokinase-reaktion ist irreversibel und Glucose-6-Phosphatase wurde im Muskel nicht nachgewiesen; freie Glucose, die zu einem Glucoseefflux führen kann (Bergström et al. 1966a, Zampa et al. 1967, Whiclow et al. 1968, Corsi et al. 1969, Wahren 1970, Jorfeldt und Wahren 1970, Hudlicka 1970, Dietze et al. 1974, Berger et al. 1974), muß also auf anderen Wegen entstehen. So spaltet eine α -1,4-Glucan-Glucohydrolase (Cuthbertson et al. 1967) Glykogen hydrolytisch, eine Amylo-1,6-Glucosidase (Smith et al. 1968) die α -1,6-Bindungen und unspezifische Phosphatasen (Manners 1964, Sols 1968) Glucose-6-Phosphat. Bei erhöhter Glucose-6-Phosphatkonzentration wird die Hexokinase-reaktion gehemmt (Sols 1965, Corsi et al. 1969) und die intrazelluläre Konzentration freier Glucose steigt. Übersteigt die intrazelluläre Glucosekonzentration die extrazelluläre, so kann es über den reversiblen, stereospezifischen Carriermechanismus (Post et al. 1961, Morgan et al. 1964) zu einem Netto-Efflux kommen. Im diabetischen Muskel unter Insulinmangel ist die Glucosephosphorylierung gehemmt (Morgan et al. 1961b, Randle et al. 1964), bei stark erhöhter Michaelis-Konstanten und vermindertem maximalen Substratumsatz (Morgan et al. 1961b). Die Hexokinase-reaktion der stoffwechselgesunden Zelle würde bei intrazellulären Konzentrationen im extrazellulär physiologischen Bereich längst mit angenäherter Maximalgeschwindigkeit ablaufen; in der diabetischen Zelle kann eine Vermehrung der freien Glucose in diesem Konzentrationsbereich zu einer Steigerung der Phosphorylierung führen. Gerade beim Diabetiker kann also ein Mechanismus, der zum gesteigerten glykolytischen Glucoseabbau führt, gleichzeitig eine Verminderung der Glucoseaufnahme bis zum Glucoseefflux verursachen.

Muskelkontraktionen steigern vor allem den Membrantransport (Goldstein et al. 1953, Holloszy et al. 1965, Berger et al. 1974), der an sich nicht gerichtet ist, Anoxie aktiviert auch die Hexokinase-reaktion (Morgan et al. 1961b). Unter kurzfristiger Insulingabe bleibt bei diabetischen Ratten die Phosphorylierung gehemmt, nur der Transport über die Zellmembran wird gesteigert (Morgan et al. 1961b, Levine 1965, Berger et al. 1974), eine mindestens 4-stündige Insulinbehandlung normalisiert im Skelettmuskel dieser diabetischen Tiere auch die Phosphorylierung (Morgan et al. 1961c). Randle (1969) spricht von einer Membranwirkung und darüberhinaus von Synthese-änderungen durch Insulin; letztere wirken sich sinngemäß langsamer auf die Glucoseutilisation aus.

Eine vermehrte Glucoseaufnahme bei Arbeit kann dadurch zustande kommen, daß die Glykogenolyse im Vergleich zur Glucosephosphorylierung und Glykolyse gedrosselt aktiviert wird. Eine überschießende Glykogenolyse kann zu einer verminderten Glucoseaufnahme führen durch Glucose-6-Phosphatanhäufung und damit Hemmung der Hexokinase-reaktion. Eine Steigerung der Glucoseutilisation ist andererseits durch Erhöhung des Membrantransports bei insuffizienter Phosphorylierung oder bei gestörten glykolytischen Enzymreaktionen (Randle 1969) nur soweit möglich, als die intrazelluläre freie Glucose nicht die Konzentration der extrazellulären erreicht. Im Gleichgewichtszustand kann es durch zusätzliche freie Glucose aus dem hydrolytischen Glykogenabbau zum Glucoseefflux kommen. Für die Tatsache, daß die Probanden mit höhergradigem Diabetes mellitus in unserer Untersuchung während Arbeit weniger einen Glucoseefflux aufwiesen, gibt es folgende mögliche Ursachen: die nachgewiesenen höheren Insulinspiegel erhielten die Phosphorylierungskapazität nahezu aufrecht, der möglicherweise niedrigere Glykogengehalt ermöglichte keinen hohen Anstieg der intrazellulären freien Glucose und letztlich verhinderten die hohen Blutglucosespiegel einen Netto-Efflux.

5. Zusammenfassung

Wir untersuchten bei 9 Stoffwechselgesunden und 14 Diabetikern verschiedenen Schweregrades den Einfluß einer 20-minütigen Arbeit am Handergometer auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Unterarmmuskulatur.

- Die Arbeit am Handergometer wurde mit einer mittleren Leistung von 1,3 - 1,4 Watt durchgeführt.
- Die Muskeldurchblutung stieg im Mittel von 2 ml/min.100g in Ruhe auf 16 ml/min.100g während Arbeit an, fiel vor allem bei den Diabetikern noch während Arbeit leicht ab, um in der Erholungsphase rasch wieder Ruhewerte zu erreichen.
- Deutliche Änderungen der arteriellen Substratspiegel ergaben sich nicht und waren wegen der relativ kleinen arbeitenden Muskelgruppe auch nicht zu erwarten.
- Die arteriovenöse Differenz der Glucosekonzentration fiel zu Beginn der Arbeit, um bei den Stoffwechselgesunden noch während Arbeit, bei den Diabetikern vor allem leichteren Grades erst in der Erholungsphase wieder anzusteigen.
- Die Glucoseaufnahme stieg bei den Stoffwechselgesunden signifikant von 0,4 $\mu\text{Mol/min.100g}$ in Ruhe auf 2,6 $\mu\text{Mol/min.100g}$ während Arbeit an. Bei den Diabetikern als Gesamtgruppe kam es dagegen zu keiner signifikanten Glucoseaufnahme während Arbeit. Im Gegenteil, bei einem Großteil war sogar ein Glucose-Efflux aus der arbeitenden Muskulatur zu beobachten.
- Die Glucoseaufnahme bei den Diabetikern war - allerdings nicht streng - positiv korreliert zu der Höhe der arteriellen Blutzuckerspiegel. Daraus erklärt sich die zunächst erstaunliche Tatsache, daß die Glucoseaufnahme bei Diabetikern geringeren Schweregrades kleiner war als bei solchen höheren Schweregrades.
- Die mittlere Glucose-Clearance aller Diabetiker während Arbeit

war mit 0,08 ml/min·100g signifikant gegenüber 0,40 ml/min·100g der Gesunden vermindert, d.h. der diabetische Muskel befreite pro Zeiteinheit im Vergleich zum gesunden ein geringeres Blutvolumen von Glucose.

- Trotz unterschiedlicher Glucoseaufnahme bei den verschiedenen Diabetesgruppen war die Glucose-Clearance hier nahezu identisch, da Diabetiker mit erhöhten Blutzuckerspiegeln mehr Glucose in die arbeitende Muskulatur aufnahmen als Diabetiker mit normalen oder nur gering erhöhten Blutzuckerwerten.
- Die Kohlenhydratbilanz war während Arbeit negativ. Die Lactat-abgabe übertraf quantitativ bei weitem die Glucoseaufnahme und kann nur durch einen beträchtlichen Glykogenabbau erklärt werden. Die aufgenommene Glucose deckte bei Stoffwechselgesunden nur 16 %, bei den Diabetikern leichteren Grades nur 4 % und bei denen schwereren Grades 13 % der gemessenen Lactatproduktion.
- In allen Gruppen stieg der mittlere venöse Lactat-Pyruvat-Quotient von ca. 14 in Ruhe während Arbeit auf den doppelten Wert an und fiel in der Erholungsphase sofort wieder auf Ruhewerte ab. Dieser prompte Abfall der L/P-Quotienten nach Beendigung der Arbeit war bedingt durch einen weiteren Anstieg der venös-arteriellen Pyruvatdifferenz bei gleichzeitigem Abfall der Lactatdifferenz.
- Die arteriellen Insulinspiegel betrugen bei den Stoffwechselgesunden und den Diabetikern höheren Schweregrades 13 - 15 $\mu\text{E/ml}$ und bei den Diabetikern leichteren Grades 9 $\mu\text{E/ml}$. Die Insulin/Glucose-Ratio war negativ korreliert zum Schweregrad des Diabetes.
- Während Arbeit wurde im Unterschied zu Ruhebedingungen von keiner Gruppe Insulin aufgenommen. Es ergab sich eher eine Insulinabgabe aus der arbeitenden Muskulatur, wobei sich die Tendenz abzeichnet, daß diese "Insulinabgabe" mit zunehmender Stoffwechselverschlechterung abnimmt.

6. Literaturverzeichnis

- Åkerblom, H.K.: The control of diabetes in summer campers, with special reference to acetone bodies. *Diabetologia* 5, 233 (1969)
- Baker, P.G. und R.F. Mottram: The metabolism of exercising human muscle. *J. Physiol. (London)* 194, 64 (1968)
- Benedict, F.G. und E.P. Joslin: *Metabolism in diabetes mellitus*. Carnegie Institut, Washington (1910)
- Berger, M., S.A. Hagg und N.B. Rudermann: Effekt von isometrischen Kontraktionen und Insulin auf den Glucosestoffwechsel des Skelettmuskels. Vortrag Nr. 4 auf dem 9. Kongress der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Travemünde (1974)
- Bergmeyer, H.U., E. Bernt, M. Graßl und G. Michal: Umgang mit biochemischen Reagentien und Probematerial. In: H.U. Bergmeyer, *Methoden der enzymatischen Analyse*, Verlag Chemie, Weinheim, Vol. I, 2. Aufl., S. 141 (1970)
- Bergström, J. und E. Hultman: The effect of exercise on muscle glycogen and electrolytes in normals. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 18, 16 (1966a)
- Bergström, J. und E. Hultman: Muscle glycogen synthesis after exercise: an enhancing factor localised to the muscle cells in man. *Nature* 210, 309 (1966b)
- Boxer, G.E. und T.M. Devlin: Pathways of intracellular hydrogen transport. *Science* 134, 1495 (1961)
- Brisson, G.R., F. Mallaisse-Lagae und W.J. Mallaisse: Effect of phentolamine upon insulin secretion during exercise. *Diabetologia* 7, 223 (1971)
- Bürger, M.: Die Wirkung der Muskularbeit auf Blut- und Harnzucker beim Diabetiker. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.* 87, 233 (1920)
- Butterfield, W.J.H. und M.J. Whicelow: Peripheral glucose metabolism in control subjects and diabetic patients during glucose, glucose-insulin and insulin sensitivity tests. *Diabetologia* 1, 43 (1965a)
- Cahill, G.F., Jr, E.E. Jones, V. Lauris, J. Steinke und J.S. Soeldner: Studies on experimental diabetes in the Wellesley hybrid mouse. II. Serum insulin levels and response of peripheral tissues. *Diabetologia* 3, 171 (1967)
- Christensen, E.H.: Beiträge zur Physiologie schwerer körperlicher Arbeit. I. Der Blutzucker während und nach körperlicher Arbeit. *Arbeitsphysiologie* 4, 128 (1931)
- Christensen, N.J.: Muscle blood flow, measured by Xenon-133, and vascular calcifications in diabetics. *Acta Med. Scand.* 183, 449 (1968a)

- Christensen, N.J. und H. Orskov: The relationship between endogenous serum insulin concentration and glucose uptake in the forearm muscles of nondiabetics. *J. Clin. Invest.* 47, 1262 (1968b)
- Clausen, J.P.: Muscle blood flow during exercise and its significance for maximal performance. In: Limiting factors of physical performance, J. Keul, Hrsg., Georg Thieme Verlag, Stuttgart S. 253 (1973)
- Corsi, A., M. Midrio und A.L. Granata: In situ utilisation of glycogen and blood glucose by skeletal muscle during tetanus. *Amer. J. Physiol.* 216, 1534 (1969)
- Cuatrecasas, P.: The insulin receptor. *Diabetes* 21 (Suppl. 2), 396 (1972)
- Cuthbertson, W.F.J., J.D. Fleming und M.S. Rice: Effect of glycaminylase on tissue glycogen and tissue glucaminylase in the rat. *Biochem. J.* 103, 307 (1967)
- Danforth, W.H. und E. Helmreich: Regulation of glycolysis in muscle. I. The conversion of phosphorylase "b" to phosphorylase "a" in frog sartorius muscle. *J. Biol. Chem.* 239, 3133 (1964)
- D'Ans.-Lax, E.: Taschenbuch für Chemiker und Physiker. Vol I. Makroskopische physikalisch-chemische Eigenschaften. Springer-Verlag Berlin, 3. Aufl. (1967)
- Davies, R.E.: The dynamics of the energy-rich phosphates. In: Limiting factors of physical performance, J. Keul, Hrsg., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 56 (1973)
- Dieterle, P., C. Dieterle, P. Bottermann, K. Schwarz und J. Henner: In vitro Versuche zur antilipolytischen Wirkung von Milchsäure. *Diabetologia* 5, 238 (1969)
- Dieterle, P., P. Banholzer, R. Dieterle, J. Henner und K. Schwarz: The influence of lactate on muscle metabolism. *Horm. Metab. Res.* 3, 340 (1971)
- Dieterle, P., B. Birkner, K.-H. Gmeiner, P. Wagner, F. Erhardt, J. Henner und C. Dieterle: Release of peripherally stored insulin during acute muscular work in man. *Horm. Metab. Res.* 5, 316 (1973)
- Dietze, G., M. Wicklmayr und H. Mehnert: Der Stoffwechsel des ruhenden Skelettmuskels beim Gesunden und Diabetiker. Vortrag Nr. 1 auf dem 9. Kongress der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Travemünde (1974)
- Ditschuneit, H.H., J.-D. Faulhaber, K. Thun und H. Ditschuneit: Vergleichende quantitative Untersuchungen über den Glucose- und Lipidstoffwechsel am Muskelgewebe. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 76, 838 (1970b)
- Ditschuneit, H.: Obesity and diabetes mellitus. In: *Diabetes, Proceedings of the Seventh Congress of the International Diabetes Federation*. Buenos Aires 1970, Hrsg. R.R. Rodriguez und J. Vallance-Owen. Excerpta Medica, Amsterdam

- Edström, L. und E. Kugelberg: Histochemical composition, distribution of fibers and fatiguability of single motor units. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 31, 424 (1968)
- Felig, P. und J. Wahren: Interrelationship between amino acid and carbohydrate metabolism during exercise: the glucose alanine-cycle. *Advan. Exp. Med. Biol.* 11, 205 (1971)
- Frowein, R. und G. Harrer: Vegetativ-endokrine Diagnostik. Allgemeiner Teil, 1. Zur Organisation und Physiologie des vegetativen Systems. Urban und Schwarzenberg, München, S. 1 (1957)
- Ganong, W.F.: Medizinische Physiologie. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 9 (1971)
- Garland, P.B., E.A. Newsholm P.J. Randle: Regulation of glucose uptake by muscle. 9. Effects of fatty acids and ketone bodies, and of alloxan-diabetes and starvation, on pyruvate metabolism and on lactate/pyruvate and L-glycerol 3-phosphate/dihydroxyacetone phosphate concentration ratios in rat heart and rat diaphragm muscles. *Biochem. J.* 93, 665 (1964)
- Garland, P.B., D. Shepherd und D.W. Yates: Steady state concentrations of coenzyme A, acetyl-coenzyme A and long-chain fatty acyl-coenzyme A in rat-liver mitochondria oxidizing palmitate. *Biochem. J.* 97, 587 (1965)
- Geigy, J.R. (Hrsg.): Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl. Basel (1968)
- Gerritsen, G.C. und W.E. Dulin: Characterization of diabetes in the chinese hamster. *Diabetologia* 3, 74 (1967)
- Goldstein, M.S., V. Mullick, B. Huddleston und R. Levine: Action of muscular work on transfer of sugars across cell barriers: Comparison with action of insulin. *Amer. J. Physiol.* 173, 212 (1953)
- Goldstein, M.S.: Muscular exercise and subsequent glucose utilization. In: B.S. Leibel und G.A. Wrenshall (Hrsg.). On the nature and treatment of diabetes. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 308 (1965)
- Gollnick, P.D. und D.W. King: Effect of exercise and training on mitochondria of rat skeletal muscle. *Amer. J. Physiol.* 216, 1502 (1969)
- Gollnick, P.D.: Factors controlling glycogenolysis and lipolysis during exercise. In: Limiting factors of physical performance, J. Keul, Hrsg., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 81 (1973)
- Grafe, E.: Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung. Julius Springer Verlag, Berlin (1931)
- Grodsky, G.M. und F.L. Benoit: Effect of massive weight reduction on insulin secretion in obese subjects. In: Diabetes, Proceedings of the Sixth Congress of the International Diabetes Federation, Stockholm, Hrsg. J. Östman, Excerpta Medica, Amsterdam, ICS 172, 540 (1969)

- Hales, C.N. und P.J. Randle: Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. *Biochem. J.* 88, 137 (1963)
- Hardwick, C., W.J.H. Butterfield, J.K. Fry und J.H. Briggs: Direct measurement of the effect of insulin on the uptake of glucose by peripheral muscles in normal subjects, diabetics and acromegalics. *Proc. Royal Soc. Med.* 52, 807 (1959)
- Havel, R.J., L.A. Carlson, L.G. Ekelund und A. Holmgren: Turnover rate and oxidation of different free fatty acids in man during exercise. *J. Appl. Physiol.* 19, 613 (1964)
- Havel, R.J., B. Pernow und N.L. Jones: Uptake and release of free fatty acids and other metabolites in the legs of exercising men. *J. Appl. Physiol.* 23, 90 (1967)
- Hohorst, H.J.: L-(+)-Lactat. Bestimmung mit Lactatdehydrogenase und NAD. In: H.U. Bergmeyer. *Methoden der enzymatischen Analyse*, Verlag Chemie, Weinheim, Bd. II, 2. Aufl., S. 1425 (1970)
- Holloszy, J.O. und H.T. Narahara: Studies of tissue permeability. X. Changes in permeability to 3-methylglucose associated with contraction of isolated frog muscle. *J. Biol. Chem.* 240, 3493 (1965)
- Holloszy, J.O.: Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 242, 2278 (1967)
- Huckabee, W.E.: Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effect of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J. Clin. Invest.* 37, 244 (1958)
- Hudlicka, O.: Uptake of substrates in isolated contracting muscle in situ. Vortrag in Stockholm "Biochemistry of exercise" (1970)
- Hultman, E. und J. Bergström: Local energy-supplying substrates as limiting factors in different types of leg muscle work in normal man. In: Limiting factors of physical performance. J. Keul, Hrsg., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 113 (1973a)
- Hultman, E. und L. Nilsson: Liver glycogen as a glucose-supplying source during exercise. In: Limiting factors of physical performance. J. Keul, Hrsg., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 179 (1973b)
- Ingle, D.J., J.E. Nezamis und E.H. Morley: Work output and blood glucose values in severely diabetic rats with and without insulin. *Amer. J. Physiol.* 165, 469 (1951)
- Ingle, D.J., E.H. Morley und D. Stetten, jr.: Metabolism of glucose in resting and working rats. *Am.J.Physiol.* 182, 263 (1955)
- Jorfeldt, L. und J. Wahren: Human forearm muscle metabolism during exercise. V. Quantitative aspects of glucose uptake and lactate production during prolonged exercise. *Scand. J.*

- Joslin, E.P.: The treatment of diabetes mellitus. Henry Kipton, London, 3. Aufl. (1924)
- Juchems, R.: Pyruvat, Lactat, Isocitratdehydrogenase und Hämatokrit unter ergometrischer Belastung. Med. Klin. 68, 1071 (1973)
- Kammerer, L. und J. Vallance-Owen: In vivo effects of the synalbumin insulin antagonist. Diabetologia 4, 336 (1968)
- Katsch, G.: Die Arbeitstherapie der Zuckerkranken. Th. Steinkopff-Verlag, Dresden (1939)
- Keul, J., E. Doll und D. Keppler: Zum Stoffwechsel des Skelettmuskels. I. Glucose, Lactat, Pyruvat und freie Fettsäuren im arteriellen und venösen Blut der arbeitenden Muskulatur bei Hochleistungssportlern. Pflügers Archiv 301, 198 (1968)
- Klachko, D.M., T.H. Lie, E.J. Cunningham, G.R. Chase und T.W. Burns: Blood glucose levels during walking in normal and diabetic subjects. Diabetes 21, 89 (1972)
- Klassen, G.A., G.M. Andrew und M.R. Becklake: Effect of training on total and regional blood flow and metabolism in paddlers. J. Appl. Physiol. 28, 397 (1970)
- Langer, L., S.-E. Bergentz, J. Bjure und S.-E. Fagerberg: The effect of exercise on haematocrit, plasma volume and viscosity in diabetes mellitus. Diabetologia 7, 29 (1971)
- Levine, R.: Status of the glucose transport theory of the action of insulin. In: B.S. Leibel und G.A. Wrenshall (Hrsg.), On the nature and treatment of diabetes, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, S. 250 (1965)
- Lindbjerg, J., O. Munck und N.A. Lassen: Skeletal muscle blood flow determined by intramuscular injection of Xenon-133. In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Verlag Urban u. Schwarzenberg, München, Bd. IV, S. 222 (1965)
- Lipman, R.L., P. Raskin, T. Love, J. Triebwasser, F.R. Lecocq und J.J. Schnure: Glucose intolerance during decreased physical activity in man. Diabetes 21, 101 (1972)
- Manners, D.J.: Glycogen storage disease, type I. In: W.J. Whelan (Hrsg.), Control of glycogen metabolism, Ciba Foundation Symposium, Churchill, London (1964)
- Morgan, H.E., M.J. Henderson, D.M. Regen und C.R. Park: Regulation of glucose uptake in muscle. I. The effects of insulin and anoxia on glucose transport and phosphorylation in the isolated, perfused heart of normal rats. J. Biol. Chem. 236, 253 (1961a)
- Morgan, H.E., E. Cadenas, D.M. Regen und C.R. Park: Regulation of glucose uptake in muscle. II. Rate-limiting steps and effects of insulin and anoxia in heart muscle from diabetic rats. J. Biol. Chem. 236, 262 (1961b)

- Morgan, H.E., D.M. Regen, M.J. Henderson, T.K. Sawyer und C.R. Park: Regulation of glucose uptake in muscle. VI. Effects of hypophysectomy, adrenalectomy, growth hormone, hydrocortisone, and insulin on glucose transport and phosphorylation in the perfused rat heart. *J. Biol. Chem.* 236, 2162 (1961c)
- Morgan, H.E., D.M. Regen und C.R. Park: Identification of a mobile carrier-mediated sugar transport system in muscle. *J. Biol. Chem.* 239, 369 (1964)
- Moxness, K.E., G.D. Molnar und W.F. McGuckin: Exercise and blood glucose concentration in intact and pancreatectomized dogs. *Diabetes* 13, 37 (1964)
- Munck, O., J.F. Lindbjerg, C. Binder, N.A. Lassen und J. Trap-Jensen: Skeletal muscle blood flow in diabetic patients determined by intramuscular injection of Xenon-133. *Diabetes* 15, 323 (1966)
- Negelein, E. und E. Haas: Über die Wirkungsweise des Zwischenferments. *Biochem. Zeitschr.* 282, 206 (1935)
- Nikkilä, E.A., M.-R. Taskinen, T.A. Miettinen, R. Pelkonen und H. Poppius: Effect of muscular exercise on insulin secretion. *Diabetes* 17, 209 (1968)
- Östman, J., E. Cesari, L.-G. Ekelund, R. Luft und S. Nordlander: Metabolism during exercise in patients with diabetes. In: *Muscle metabolism during exercise*, B. Perow und B. Saltin (Hrsg.). Plenum Press New York-London, S. 529 (1971)
- Paul, P. und B. Issekutz, jr.: Role of extramuscular energy sources in the metabolism of the exercising dog. *J. Appl. Physiol.* 22(4), 615 (1967)
- Penchev, J., D. Andreev und S. Ditzov: Insulin-precipitating antibodies in insulin-treated and untreated diabetic patients. *Diabetologia* 4, 164 (1968)
- Post, R.L., H.E. Morgan und C.R. Park: Regulation of glucose uptake in muscle. III. The interaction of membrane transport and phosphorylation in the control of glucose uptake. *J. Biol. Chem.* 236, 269 (1961)
- Pruett, E.D.R.: Plasma insulin concentrations during prolonged work at near maximal oxygen uptake. *J. Appl. Physiol.* 29, 155 (1970)
- Pruett, E.D.R. und S. Maehlum: Muscular exercise and metabolism in male juvenile diabetics. I. Energy metabolism during exercise. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 32, 139 (1973)
- Pabinowitz, D. und K.L. Zierler: Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin: Characterization of insulin resistance and evidence for adaptive hyperinsulinism. *J. Clin. Invest.* 12, 2173 (1962)

- Randle, P., P.B. Garland, C.N. Hales und E.A. Newsholme: The glucose-fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1, 785 (1963)
- Randle, P.J., E.A. Newsholme und P.B. Garland: Regulation of glucose uptake by muscle. 8. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan-diabetes, and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem. J.* 93, 652 (1964)
- Randle, P.J., P.B. Garland, C.N. Hales, E.A. Newsholm, R.M. Denton und C.J. Pagson: Interactions of metabolism and physiological role of insulin. *Recent Progr. Hormone Res.* 22, 1 (1966)
- Randle, P.J.: The mechanism of action of insulin: Effects of insulin on muscle tissue. In: E.F. Pfeiffer et al., *Handbuch des Diabetes mellitus*, J.F. Lehmanns Verlag, München, Bd. I, 477 (1969)
- Rasio, E.A.: The displacement of insulin from blood capillaries. *Diabetologia* 5, 416 (1969)
- Rasio, E., M.J. Whichelow, W.J.H. Butterfield und B.H. Hicks: Insulin fixation and glucose uptake by forearm tissues in response to infusions of physiological amounts of insulin in non-diabetic subjects. *Diabetologia* 8, 244 (1972)
- Renner, R.: Evidence for an insulin receptor in muscle. *FEBS Letters* 32, 87 (1973)
- Richterich, R.: *Klinische Chemie*. S. Karger Verlag, Basel, 3. Aufl. S. 172 u. 277 (1971)
- Roch-Norlund, A.E., J. Bergström, H. Cartenfors und E. Hultman: Muscle glycogen in patients with diabetes mellitus. *Acta Med. Scand.* 187, 445 (1970)
- Roy, C.C., D.J. Shapcott und D. O'Brien: The case for an "abnormal" insulin in diabetes mellitus. *Diabetologia* 4, 111 (1968)
- Sanders, C.A., G.E. Levinson, W.H. Abelmann und N. Freinkel: Effect of exercise on the peripheral utilization of glucose in man. *New Engl. J. Med.* 271, 220 (1964)
- Schulz, B., D. Michaelis, R. Michael, H. Schäfer und E. Jutzi: Muskularbeit und Diabetes mellitus. Substrat und Metabolitveränderungen im Blut durch akute Arbeitsbelastung bei Diabetikern vom stabilen und labilen Stoffwechseltyp. *Deutsche Zeitschrift f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten* 29, 347 (1969)
- Schmidt, F.H.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander. *Klin. Wschr.* 39, 1244 (1961)
- Seltzer, H.S. und V.L. Harris: Exhaustion of insulinogenic reserve in maturity-onset diabetic patients during prolonged and continuous hyperglycemic stress. *Diabetes* 13, 6 (1964)

- Siggaard-Andersen, J. und F.B. Petersen: Venous occlusion plethysmography and $^{133}\text{-Xe}$ muscle clearance measured simultaneously on the calf in normal subjects. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 19, 106 (1967)
- Smith, E.E., P.M. Taylor und W.J. Whelan: Enzymic processes in glycogen metabolism. In: F. Dickens et al. (Hrsg.), Carbohydrate metabolism and its disorders. Vol. I. Acad. Press. New York, S. 89 (1968)
- Sols, A.: Regulation of liver glucokinase and muscle hexokinase. In: B.S. Leibel und G.A. Wrenshall (Hrsg.). On the nature and treatment of diabetes. Excerpta Medica Foundation Amsterdam, S. 118 (1965)
- Sols, A.: Phosphorylation and glycolysis. In: F. Dickens et al. (Hrsg.). Carbohydrate metabolism and its disorders. Vol. I. Acad. Press. New York, S. 53 (1968)
- Sommerfeld, A.: Thermodynamik und Statistik. Vorlesungen über theoret. Physik. Band V. Dietrich'sche Verlagsbuchhandlung, Wiesbaden, 1. Aufl. (1952)
- Wahren, J. und L. Hagenfeldt: Human forearm muscle metabolism during exercise. I. Circulatory adaption to prolonged forearm exercise. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 21, 257 (1968)
- Wahren, J.: Human forearm muscle metabolism during exercise. IV. Glucose uptake at different work intensities. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 25, 129 (1970)
- Wahren, J., P. Felig, G. Ahlborg und L. Jorfeldt: Glucose metabolism during leg exercise in man. J. Clin. Invest. 50, 2715 (1971)
- Whichelow, M.J., W.J.H. Butterfield, M.E. Abrams, G. Sterky und C.J. Garratt: The effect of mild exercise on glucose uptake in human forearm tissues in the fasting state and after oral glucose administration. Metabolism 17, 84 (1968)
- Whichelow, M.J. und W.J.H. Butterfield: Peripheral glucose uptake during the oral glucose-tolerance test in normal and obese subjects and borderline and frank diabetics. Quarterly J. Med., New Ser., 40, 261 (1971)
- WHO: Diabetes mellitus. Report of a WHO Expert Committee. Techn. Report Ser. No. 310 (1965)
- Zampa, G.A., F. Altilia, D. Bracchetti, G.D. Geminiani, E. Borgatti, und M.T. Odifreddi: Studies on peripheral glucose metabolism using the experimental human forearm preparation. Diabetologia 3, 35 (1967)
- Zierler, K.L.: Theory of the use of arteriovenous concentration differences for measuring metabolism in steady and non-steady states. J. Clin. Invest. 40, 2111 (1961)

Mein Lebenslauf

Ich wurde geboren am 13. März 1949 in Anleng, Kreis Griesbach im Rottal, Niederbayern, als erstes von sieben Kindern des Maurers Georg Bachl und seiner Ehefrau Paula.

Ab 1955 besuchte ich die Volksschule in Haarbach und trat 1959 in das humanistische Gymnasium Leopoldinum in Passau über. 1968 schloß ich das Gymnasium mit dem Abitur ab und wurde zur Bundeswehr einberufen.

Meine Zulassung zum Medizinstudium erhielt ich für das Wintersemester 1969/70 an der Universität Erlangen. Im Sommer 1971 wechselte ich an die Universität München über, wo ich im Frühjahr 1972 das Physikum ablegte.

Am 2. August 1972 heiratete ich meine Mitschülerin und Kommilitonin Ilona Wildner, geboren am 7. April 1948 in Passau.

Mein Medizinstudium schloß ich im Herbst 1975 mit dem Staatsexamen ab.

München, den 18. Dezember 1975

Georg Bachl

